Aus dem Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Bauer

Die Bedeutung des Rutin und der Adenosintriphosphorsäure für den Strahlenschutz der Lunge. Experimentelle Untersuchungen an Laboratoriumsratten

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dieter Lemanczyk
aus Dillingen/Saar

1962

7389

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0078

Aus dem Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Bauer

Die Bedeutung des Rutin und der Adenosintriphosphorsäure für den Strahlenschutz der Lunge. Experimentelle Untersuchungen an Laboratoriumsratten

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dieter Lemanczyk
aus Dillingen/Saar

Dekan:	Professor Dr. K. B r e c h t
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. H a r t w e g
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. B a u e r

M E I N E N L I E B E N E L T E R N

I N D A N K B A R K E I T

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung Seite 1

I.Zielsetzung der Arbeit 2

II.Literatur zur Strahlenpneumonitis 3

III.Erfahrungen mit Schutzstoffen

A.Vitamin P in Form des Rutin 7

B.Adenosintriphosphorsäure 12

IV.Versuchsanordnung und Methodik 18

V.Ergebnisse

A.Mortalität 21

B.Röntgenologische Befunde 21

C.Mikroskopische Ergebnisse 23

Bildteil 31

VI.Besprechung der Ergebnisse 44

VII.Zusammenfassung 50

Literaturverzeichnis 52

Einleitung:

Unter den unerwünschten Nebenerscheinungen, die sich bei therapeutischer Tumorbestrahlung ergeben, spielt die Strahlenreaktion der Lunge insofern eine besondere Rolle, als hier wegen der Inoperabilität vieler Tumoren die Strahlentherapie oft das einzige Mittel bleibt, den Patienten zu helfen.

Nach S t i c h und B a u e r (65) nimmt seit der Jahrhundertwende der Bronchialkrebs so stark zu, daß er in den Jahren 1980 - 2000 beim männlichen Geschlecht den höchsten Prozentsatz der Krebserkrankungen ausmachen wird. Die ihn auslösenden exogenen Faktoren (inhalierte Carcinogene wie Tabakrauch, Berufsnoxen, Verunreinigungen der atmosphärischen Luft vor allem in Großstädten) werden ja eher noch intensiver werden statt zurückgehen.

Durch die in neuerer Zeit entwickelten Apparaturen für Bewegungsbestrahlung, durch Hochvolttherapie und Kobaltfernbestrahlungsgeräte ist es möglich geworden, hohe Strahlendosen auf einen bestimmten Lungenbezirk zu konzentrieren. Hier treten die Erscheinungen noch mehr in den Vordergrund, die schon bei Therapie mit konventionellen Tiefendosen eine Rolle spielen.

Es zeigen sich nämlich bei einem Teil der Fälle (die statistischen Angaben über die Häufigkeit schwanken zwischen 5 und 20%) eine Reihe schwerwiegender Symptome, die auf die Bestrahlung zurückzuführen sind. Die Patienten leiden unter Dyspnoe und Cyanosis, starken Hustenanfällen, oft Hämoptoe, das Röntgenbild zeigt sich mit Verschattungen ähnlich denen einer Pneumonie. Die Temperatur ist während der pneumonischen Erscheinungen meist erhöht, die Herzaktion ist frequenter. Im Blutbild zeigt sich eine Leukocytose mit Linksverschiebung, die Blutsenkungsreaktion ist leicht beschleunigt. Charakteristisch ist weiterhin eine genaue Übereinstimmung zwischen Bestrahlungsfeld und Lungenprozeß,

ebenso eine Bazillenfreiheit des Auswurfs. Gelegentlicher Erregernachweis ist lediglich auf eine sekundär eingetretene Infektion des geschädigten Gewebes zurückzuführen.

Histologisch kann bei dieser "Strahlenpneumonitis" zuerst ein Schwund des lymphatischen Gewebes der Lunge, eine Erweiterung der Kapillaren mit Auswanderung von Leukocyten und eine vermehrte Sekretion der Bronchialschleimhaut festgestellt werden. Später quellen Kapillarendothelien und Kapillarwand auf, Kapillaren und Lymphbahnen erweitern sich, im Interstitium bildet sich ein Ödem. Aus den geschädigten Blutgefäßen tritt Plasma aus, das sich in hyalinen Bändern an der Alveolarwand niederschlägt.

Diese akuten Erscheinungen werden gegen Ende des zweiten Monats von der Regenerationsphase abgelöst, die in einer zunehmenden Fibrosierung des Strahlenfeldes besteht. Dabei kommt es zu einer Wucherung faserbildender Zellen, durch die Faservermehrung zu einer Verdickung der Alveolarwände und zu einer Einengung des Lumens. Der Endzustand ist eine graue, fibröse Umwandlung des Lungengewebes, das kaum noch ventiliert wird und wegen der Wandverdickung der Alveolen am Gasaustausch nicht mehr teilnimmt (nach K a u f m a n n (41)). Es resultiert also eine "Pneumonose", wie sie häufig auch infolge einer bakteriellen Infektion des Interstitiums oder einer Stauungslunge auftritt.

II. Zielsetzung der Arbeit.

Mit der Möglichkeit eines medikamentösen Strahlenschutzes der Lunge beschäftigt man sich erst seit relativ kurzer Zeit. Erste Versuche wurden mit Antikoagulantien unternommen, zeigten aber überwiegend negative Ergebnisse (C o s s - g r i f f und K l i g e r m a n , F l o y d und H a r r i s, M a c h t und P e r l b e r g, M o s s u.a. (17, 28, 47,56)). Zahlreiche und ausführliche Berichte liegen über das Cortison vor, dessen entzündungshemmende Wirkung einen Strahlenschutz der Lunge wahrscheinlich erscheinen läßt. Allerdings stehen auch hier einer Reihe positiver Erfahrungen

wie von B r o w n , C o s s g r i f f und M o s s (8,17, 56) ein ganz Teil negativer Berichte wie von C h u, C o t t i e r und S t o n e (10, 18, 56) gegenüber, sodaß angesichts der immer noch nicht völlig zu beseitigenden Nebenwirkungen des Cortisons seine Anwendung recht problematisch erscheint.

Hier gilt es nach anderen, neuen Stoffen zu suchen, die einerseits den von C o t t i e r (19) theoretisch erarbeiteten Therapievorschlägen entsprechen und andererseits in ihrer Anwendung für den Menschen möglichst risikolos sind. Daher testeten wir in tierexperimentellen Untersuchungen solche Stoffe, die bisher in ihrer Schutzwirkung auf die Lunge noch nicht erprobt worden waren, deren schützende Wirkung aber theoretisch möglich erschien. Wir waren dabei bemüht, Stoffe zu benutzen, die wegen ihrer geringen Toxicität auch eine Anwendung in der Humanmedizin ermöglichen. Über die von uns gewählten Stoffe, das Rutin und die Adenosintriphosphorsäure (ATP) liegen noch keine Ergebnisse bezüglich ihrer Schutzwirkung auf die Lunge vor, sie wurden aber als Schutzstoffe bei Ganzkörperbestrahlung, bei Bestrahlung der Haut etc. schon untersucht, und ich werde eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse unserer Arbeit voranstellen.

Zunächst aber ein Überblick über die bis heute vorliegenden Erfahrungen mit der Strahlenpneumonitis bei Menschen und Tieren.

II. Literatur zur Strahlenpneumonitis.

Die erste Erwähnung einer Strahlenreaktion der Lunge finden wir im Jahre 1909, als J e s s e n und R z e w u s k i (39) bei Bestrahlung einer menschlichen Lunge wegen Tuberkulose feststellen, daß nach der Bestrahlung verstärkter Husten und Fieber auftreten. Wahrscheinlich hat es sich hierbei jedoch nicht um eine echte Strahlenpneumonitis sondern um eine Aktivierung des Lungenprozesses gehandelt.

Im gleichen Jahr studiert W o h l a u e r (74) die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die Lunge von Meerschweinchen. Er bestrahlt die Lungen mit 5 - 75 x, Kienböck Gesamt-

dosis und stellt mit steigender Dosis eine zunehmende Hyperämie sowie frische und alte Blutungen fest. Er findet keine Beeinflussung der Alveolarepithelien.

Ausführlichere Beschreibungen der klinischen und röntgenologischen Zeichen der Strahlenpneumonitis gibt D e s j a r d i n s (21,22). Er referiert auch über den Verlauf der Erkrankung bei einer ganzen Reihe von Patienten.

E n g e l s t a d (25) weist darauf hin, daß Strahlenschäden der Lunge zum Teil durch äußerlich erkennbare Strahlenreaktion der Haut zu diagnostizieren sind. Er zeigt an Kaninchen:

1. Bei niedrigen Strahlendosen, die keine Hautveränderungen verursachen, ist die Strahlenreaktion der Lunge gering und nur von kurzer Dauer.

2. Hautschädigende Dosen hinterlassen eine deutliche Veränderung, vor allem Sklerose.

3. Noch höhere Dosen haben eine meist tödliche Schädigung zur Folge.

H s i e h und K i m m (37) berichten 1937, daß von 51 Patienten, die wegen extrathorakaler Tumoren bestrahlt wurden, zwölf eine röntgenologisch deutlich feststellbare Veränderung von Pleura und Lunge bekamen. Sie sichern diese Befunde differentialdiagnostisch gegenüber Lungentuberkulose, infiltrativen Formen von Lungenmetastasen sowie interstitieller Pneumonie.

1939 beschreibt R. B a u e r (3) ausführlich die Krankheit einer 38-jährigen Frau, die nach Bestrahlung eines Mediastinaltumors unter dem Erscheinungsbild einer Strahlenpneumonitis und -fibrose ad exitum kam. Eine ganze Reihe weiterer Autoren wie B a u d i s c h, D o w n s, E v a n s, G r o o v e r, M a c I n t o s h, W a r r e n, W i d m a n n und W i l d (2,23,26,31,48,71,72,73) geben weitgehend übereinstimmende Berichte, sodaß ich es mir ersparen möchte, im einzelnen darauf einzugehen.

F r e i d und G o l d b e r g (29) unternehmen umfangreiche Untersuchungen bei einem größeren Patientengut und stellen 10 Punkte auf, die bei der Bestrahlung einer Lunge zu beachten sind. Sie geben u.a. an, daß die röntgenologischen

Zeichen der Strahlenpneumonitis zuerst an der höchstbestrahlten Stelle der Lunge erscheinen, daß eine Bestrahlung des Mediastinums und der großen Gefäße die Lunge viel eher schädigt als eine Bestrahlung in der Peripherie und daß, wenn ausgedehnte Hautschäden sichtbar werden, mit einer gleichzeitigen Irritation der Lunge gerechnet werden muß.

In der Stellungnahme zu einer Arbeit von J a k o b s o n (38) gibt C a r t y aus eigener Erfahrung an, daß bei fünf Fällen von Strahlenpneumonitis nach Bestrahlung von Mamma-Ca immer als erstes eine Zipfelbildung am Diaphragma auftrat, auch wenn ein höher gelegener Teil des Thorax bestrahlt wurde. Dann erst erschien eine Verschattung direkt im bestrahlten Gebiet.

K a r l i n und M o g i l n i t z k y (40) bestrahlen Hunde und Kaninchen mit Dosen von 200 - 600 % HED und beschreiben die histologischen Befunde, die nach ihrer Meinung in "Karnifikation der Lunge in Form von peribronchialer, perivaskulärer und interstitieller Wucherung des Bindegewebes, in Verdickung der Alveolarwandung, Schwund der Elastika und Gefäßläsionen mit Steigerung der Gefäßwandpermeabilität" bestehen. Sie glauben aber, daß die induration Erscheinungen im allgemeinen eine Folge der vorhergehenden Prozesse in Form von seröser, fibrinöser Pneumonie darstellen, die durch Superinfektion des geschädigten, für Bakterienansiedlung empfindlich gewordenen Lungengewebes entstanden ist.

An Kaninchen erzeugen L ü d i n und W e r t h e m a n n (45) eine Strahlenpneumonitis und untersuchen die histologischen Veränderungen. Sie weisen auf die entstehende schwere Bronchitis und auf die Degeneration der Alveolarepithelien hin. Vor allen Dingen fallen ihnen ausgedehnte Wucherungen der Bronchialepithelien auf:

1. Starke Überhöhung und Mehrschichtigkeit der Schleimhautepithelien.

2. Autonomes Wachstum solcher Epithelien unter karzinomähnlichen Bildern: reichlich atypische Mitosen, Zellpolymorphie, Kernpyknose und Kernzerfall.

W a r r e n und G a t e s ((70) unternehmen umfangreiche Untersuchungen an Menschen und Laboratoriumstieren (Ratten, Hunden, Kaninchen und Tauben), um die histologischen Befunde an der Lunge zu klären und Kriterien zu finden, die eine exakte histologische Diagnose erlauben. Als wesentliche und spezifische Kennzeichen stellen sie eine Trias von Schädigungen in den Vordergrund:

1. Anaplasie der Alveolar- und Bronchialepithelien
2. Zerstörung der Elastika
3. Bildung einer hyalinen Membran entlang der Alveolarwand

An Ratten untersucht C o t t i e r (19) die histologischen Befunde nach Einzeitbestrahlung einer Thoraxhälfte mit 3000 r. Er findet folgende Ergebnisse:

1. Es kommt nicht zu einer gleichförmigen Lungenschädigung sondern zu inkonstanten und herdförmigen Prozessen mit Übergang in Fibrose.
2. Häufig finden sich Bronchialverschlüsse und Bronchiektasen mit Verlegung des Lumens durch Schleim oder Eiter
3. Eine deutliche Anaplasie des Bronchialepithels entsteht meist bei gleichzeitiger schwerer eitriger Bronchitis.
4. Atelektasen im bestrahlten Gebiet zeigen erhöhte Neigung zur bindegewebigen Fixation.

Auf Grund dieser Befunde hält er folgende therapeutische Maßnahmen für erwägenswert:

1. Bekämpfung der Superinfektion (Antibiotika)
2. Förderung der Lungenventilation und Behinderung der Bronchialverschlüsse (Therapie wie bei asthmatoider Bronchitis.
3. Hemmung der strahlenbedingen Permeabilitätsstörungen der Blutgefäße und des chronischen Ödems (Versuche mit gefäßdichtenden Mitteln, Förderung der Blutzirkulation.
4. Versuch einer Hemmung der bindegewebigen Organisation (Cortison und ACTH, entzündungshemmende Mittel anderer Art, gerinnungshindernde Medikamente).

Auf der Basis der vorstehenden Therapievorschläge, auf Grund der bisherigen Erfahrungen, die mit den von uns gewählten Stoffen in Untersuchungen ihrer Strahlenschutzwir-

kung gewonnen wurden, und auf Grund ihrer Bedeutung für den gesamten Stoffwechsel, schien eine Untersuchung ihrer Schutzwirkung auf die Lunge sinnvoll. Über die bis heute vorliegenden Funde soll im Folgenden berichtet werden.

III. Erfahrungen mit Schutzstoffen.
A. Vitamin P in Form des Rutin.

Ein wesentlicher Teil der Strahlenschädigung besteht in der Zerstörung bzw. Permeabilitätssteigerung der Kapillarmembran. Dabei hat sich das von S z e n t - G y ö r g y i 1936 erstmals aus Zitronen isolierte Citrin in vielen Fällen als wirksames Gegenmittel erwiesen. Später wurde für dessen aktive Komponente der Name Permeabilitätsvitamin oder Vitamin P geprägt. Stoffe mit Vitamin P-Wirkung enthalten den Kern des Flavons, es sind Glykoside des Disaccharids Rutinose. Am wirksamsten scheint das Rutin (5,7-Flavonol-3-rutinosid) zu sein, dessen zuckerfreier Anteil das Flavonol Quercetin ist.

Rutin spielt im heutigen klinischen Gebrauch als Heilmittel bei vaskulär bedingten Hämorrhagien (z.B. Purpura rheumatica Schoenlein, anaphylaktoide Purpura Henoch, Morbus Osler) sowie als Prämedikation bei Bluttransfusionen zur Verhütung von hyperergischen Reaktionen eine Rolle.

G r i f f i t h u.a. (30) sind die ersten, die die Strahlenschutzwirkung des Vitamin P im Tierversuch erproben. Sie geben Ratten 2385 r in Einzeitbestrahlung auf eine Extremität und vergleichen die Reaktion bei Kontrolltieren und bei Tieren, denen sie 20 mg Rutin unter die Bauchhaut implantiert haben. Dabei zeigt sich kein Unterschied in der Initialreaktion, wohl aber ein schnelleres Abheilen der Strahlenschäden bei Rutin-behandelten Tieren.-- An Meerschweinchen untersuchen C l a r k u.a. (14) die Schutzwirkung des Rutin bei Ganzkörperbestrahlung. Es ergibt sich als Überlebensrate der mit Rutin behandelten Tiere 67% gegenüber 35% bei den Kontrollen. Die hämorrhagischen Symptome (Petechien, Ekchymosis, generalisierte Purpura) sind

bei den behandelten Tieren deutlich geringer.

In Versuchen an Ratten stellen C o h e n und C o h e n (15) fest, daß prophylaktische Gabe von Rutin die Toleranz gegenüber einer Bestrahlung des Oberbauchs um etwa 50% steigert und auch weitgehend die hämorrhagische Diathese hemmt, die sonst charakteristisch für das Erscheinungsbild nach der Bestrahlung ist.

Rutin verringert auch die Intensität und verbessert die Heilung der Hautreaktion, während es die sekundären Schäden, die sich an den inneren Organen entwickeln können, nicht verhindert.-- Bei Menschen stellen die Autoren fest, daß hohe Dosen von Rutin, vor der Bestrahlung injiziert, die Toleranz der Haut steigern und vor den subjektiven Beschwerden der Strahlenkrankheit ("Strahlenkater") schützen.

S o k o l o f f (62) u.a. unternehmen umfangreiche Versuche an Kaninchen, um die Schutzwirkung der Flavonoide zu testen. Sie benutzen hierzu ein Präparat aus Citrusfrüchten, das vier verschiedene Flavonoidkomponenten enthält. Subcutane Gabe von 10 mg dieses Präparats verhindert ganz oder teilweise den Effekt einer subcutanen Injektion von Leukotaxin, eines aus entzündlichem Exsudat gewonnenen Permeabilitätssteigerers. 10 mg des Gemisches schützt auch weitgehend das Kapillargebiet der Nebennierenrinde gegen den toxischen Effekt eines aus Serratia marcescens gewonnenen Polysaccharids, dessen Injektion sonst profuse Hämorrhagien ähnlich denen eines Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms hervorruft. Eine Gabe von 5 mg des Präparates vor der Bestrahlung und täglich während der folgenden 25 Tage führt zu einem deutlichen, wenn auch nicht vollständigen Schutz gegen Ganzkörperbestrahlung (800 r): die Mortalität beträgt nur noch 10% gegenüber 80% bei den Kontrollen. Bei 92 Patienten, die mit Strahlendosen von 2000 - 4000 r behandelt wurden, ergibt eine orale Gabe von 300 - 600 mg/die eine deutliche Verminderung bis zum vollständigen Fehlen des Strahlenerythems der Haut.

S o k o l o f f, R e d d und D u t c h e r (63) erzielen durch Gabe von a) total 40 mg b) total 150 mg Vitamin P eine Verminderung der Mortalität von 80% bei den Kontrollen auf a) 40% und b) 10% bei den behandelten Ratten. Die Tiere hatten eine Ganzkörperbestrahlung von 800 r erhalten.

In weiteren Versuchen finden S o k o l o f f und E d d y (61) ähnliche Ergebnisse. Bei fast letaler Dosis (800 r) Ganzkörperbestrahlung bei Ratten beträgt die Mortalität bei Rutin-behandelten Tieren 40% gegenüber 80% bei den Kontrollen und in einer weiteren Untersuchung 60% gegenüber 96%. Weiterhin studieren sie den Einfluß von Flavonoiden auf das Wachstum maligner Tumoren (Rattencarcinom 175-G, Crockerrattencarcinom (Crocker-Laboratorium der Columbia-Universität.)) Dabei zeigt sich, daß Flavonoide das Wachstum der Tumoren verzögern und zwar um so mehr, je höher die Dosis ist. Eine Verminderung der Strahlenempfindlichkeit der Tumoren wird durch Flavonoidtherapie nicht erzeugt, wohl aber eine deutliche Steigerung der Toleranz der bestrahlten Tiere. (Überlebensrate 75 - 80% gegenüber 20% bei den Kontrollen.)

Ganz ähnliche Ergebnisse zeigen sich in anderen Experimenten mit Sarkoma 39 und Crocker-Carcinom (A a r o n s (1)). Hier ergibt sich eine Überlebensrate von 76% gegenüber 28% wenn Bio-Flavonoide vor und nach der Bestrahlung gegeben werden. Bei Gabe nur nach der Bestrahlung ist der Effekt geringer: 35% gegenüber 20%.

S o k o l o f f und E d d y (61) beobachten am Nagelbett des Menschen die Schädigung der Kapillarwände durch Röntgenstrahlen. Bei Bestrahlung mit 150 r verändert sich die Form der Kapillaren stark: das Lumen wird enger, unregelmäßig und fehlt bisweilen ganz. An einigen Stellen zeigt sich Diapedese. Bei 200 r ist die Schädigung der Kapillaren noch weitgehender. Die Endothelmembran ist vollständig deformiert, ein Kapillarlumen ist nicht mehr auszumachen und Petechien verschiedenen Ausmaßes sind sichtbar. Die Symptome lassen sich durch Gabe von Rutin deutlich verbessern: Die Form der Kapillaren verändert sich dann nur noch wenig,

das Lumen ist deutlich zu erkennen und weder Diapedese noch Petechien erscheinen. Die Autoren berichten auch von frappierender Steigerung der Strahlentoleranz der Haut des Menschen durch Gabe von Flavonoiden.

Weiterhin diskutieren die Verfasser die Auswirkung der Bestrahlung auf die Nebennierenrinde. Die Nebennierenrindenhormone verringern (im allgemeinen) die Permeabilität der Kapillaren genauso wie Vitamin P. Aber während erstere noch nebenher toxische Effekte haben, ist letzteres auch über längere Zeit und in hohen Dosen gegeben völlig ungiftig. Es kann durch Schutz der Kapillarwände die Stress-Reaktion vermindern und so die Widerstandskraft des Körpers gegen Bestrahlung steigern. -- Außerdem gelingt es den Verfassern, zwei Flavonoidfraktionen in der Nebennierenrinde zu finden. Sie erreichen es, das Leben adrenalektomierter Tiere durch Gabe von Flavonoiden genauso zu verlängern wie durch Gabe von Cortison.

H a r t w e g (33) untersucht die Wirkung von Strahlenschutzstoffen auf bestrahltes Knochenmark. Er findet eine Schutzwirkung des Rutin, die allerdings geringer ist als vergleichsweise die des Cystein. Auch führt er die schützende Wirkung weniger auf eine Verhinderung des lokalen Kapillarschadens als auf einen Schutz der Nebenniere zurück. Die immer wieder diskutierte Möglichkeit einer protektiven Wirkung der Strahlenschutzstoffe auf das Tumorgewebe wird vom Autor für die Flavonoide verneint, da er in seinen Versuchen am Knochenmark zeigen kann, daß sie keinen Schutzeffekt auf die "Mausergewebe" ausüben, zu denen auch die malignen Tumoren zu zählen sind. Das periphere Blutbild bietet allerdings keinen deutlichen Unterschied zwischen Rutin-behandelten, bestrahlten Tieren und unbehandelten Kontrollen. (34)

Negative Ergebnisse erhalten H a l e y und M a n n (32) bei Versuchen mit Meerschweinchen, an denen sie den Schutzeffekt verschiedener Flavonoide (Rutin, Hesperidin, Naringin) erproben. Sie stellen sogar eine geringe Steigerung der Mortalität fest, wenn sie mit der Therapie erst nach der Bestrahlung einsetzen.

D a u e r und C o o n (20) testen in einem Großversuch unter verschiedenen Bedingungen die Schutzwirkung des Rutin auf bestrahlte Ratten, Mäuse und Meerschweinchen mit dem Ergebnis, daß bei keiner Tierart eine Schutzwirkung des Rutin und anderer Flavonoide besteht, auch Zusatz von Vitamin C zum Flavonol ergibt keine Verbesserung der Überlebensrate.

Die Möglichkeiten des menschlichen und tierischen Organismus, Rutin und andere Flavonoide zu resorbieren und zu verwerten, werden von C l a r k und M a c k e y (11,12,13) untersucht. Sie finden in Experimenten beim Menschen, daß nach hohen oralen Dosen von Flavonoiden die im Urin ausgeschiedene Menge vernachlässigbar gering ist, daß die Flavonoide im Stuhl nicht zu finden sind und daß Rutin zerstört wird, wenn es in eine dem Stuhl entsprechende Lösung gebracht wird. Bei Tieren ist der Prozentsatz der gefütterten Menge, der 1. vom Darm resorbiert und 2. im Urin ausgeschieden wird, vernachlässigbar gering, einiges der gefütterten Menge kann fast vollständig im Gastrointestinaltrakt wiedergefunden werden. Die löslicheren Flavonoide werden nicht besser resorbiert als die weniger löslichen wie z.B. das Rutin. Nur Na-quercetinsulfonat kann spurenweise (weniger als 1%) von Ratten absorbiert und ausgeschieden werden. Die Flavonoide haben keinen Einfluß auf die Blutungszeit beim Meerschweinchen, auf den Austritt von (injizierter) Farbe aus den Gefäßen nach Histamingabe und auf den anaphylaktischen Schock. Rutin in Dosen von über 100 mg/kg i.p. vergrößert die DL_{50} nach einer intravenösen Histamingabe auf das anderthalbfache gegenüber den Kontrollen, und eine zehnfach geringere Dosis von Quercetinsulfonat verdoppelt sie.

Aus diesen Ergebnissen ziehen die Verfasser folgende Schlüsse:

1. Die Flavonoide sind nicht vitaminähnlich
2. Sie können keinen spezifischen chemischen oder therapeutischen Effekt haben.

C o h e n und C o h e n (16) stellen fest, daß Flavonoide einen recht deutlichen strahlenprotektiven Effekt auf ein Mamma-Ca bei Mäusen ausüben. Sie halten sie daher

als Strahlenschutzmittel für ungeeignet. Die unterschiedlichen Ergebnisse zu A a r o n s und S o k o l o f f (1,61) begründen sie damit, daß es sich hierbei um künstliche, transplantierte Tumoren gehandelt habe, die als nicht artspezifisch auch nicht für beweisende Versuche harangezogen werden könnten. Der implantierte Tumor ist dem Wirtstier durch körperfremde Zellen aufgezwungen, der Organismus wird sich diesen Zellen gegenüber naturgemäß immer anders verhalten als gegenüber einem Krebs, der von körpereigenen Zellen des Organismus selbst gebildet wurde.

B. Adenosintriphosphorsäure (ATP)

Bei verschiedenen Untersuchungen in den letzten Jahren wurde festgestellt, daß nach hochdosierter Bestrahlung ein Absinken der ATP-Werte im Blut und in mehreren Organen eintritt. Möglicherweise lassen sich dadurch eine Reihe der Strahlenschädigungen erklären.

Die Rolle der ATP bei der Muskelkontraktion, sowie im Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel ist bekannt: Lieferung von H_3PO_4 zur Phosphorylierung und Energieübertragung. Sie scheint auch an der Synthese der Nebennierenrindenhormone maßgeblich beteiligt zu sein. (L i p m a n n zitiert nach (49)). Da die hochdosierte Bestrahlung auch bei umschriebener, lokalisierter Anwendung eine Stress-Wirkung im Sinne von S e l y e (60) auslöst: Verarmung der NNR an sudanophilen Lipoiden, Ausschüttung von zuckerstoffwechselaktiven Hormonen, Lymphopenie etc., könnte die ATP evt. hier durch regulatorisches Eingreifen in das Hypophysen-NNR-System eine Schutzwirkung ausüben. --
Allerdings zeigen Versuche von M a u r e r und M e n s e (49) negative Ergebnisse: Es ergibt sich weder eine Besserung der Überlebensrate noch eine wesentliche Änderung der 17-Keto-steroid-Ausscheidung bei ATP - behandelten Tieren gegenüber unbehandelten Kontrollen.

M a u r e r und P f e f f e r (51,53) untersuchen als erste das Verhalten von ATP im Blut und die 17-Keto-steroid-

Ausscheidung im Urin nach hochdosierter Röntgenganzbestrahlung bei Kaninchen. Sie stellen durchweg eine Senkung des ATP-Spiegels am 3. - 5. Tag nach der Bestrahlung fest und erklären dieses Ergebnis mit erhöhtem ATP - Bedarf im strahlengeschädigten Gewebe bzw. in den einzelnen geschädigten Organen. Die Ursache der der Bestrahlung folgenden Erniedrigung der 17-Keto-steroid-Ausscheidung bleibt ungeklärt.

M a u r e r (52) findet weiterhin, daß unter Stress-Bedingungen im Pyrifer - Schock ATP im Plasma nachgewiesen werden kann, während der ATP-Spiegel im Vollblut absinkt. Das gleiche Bild ergibt sich bei therapeutischer Röntgentiefenbestrahlung als Stressor. Der Verfasser führt dies darauf zurück, daß durch unspezifische Reize (in diesem Falle Röntgenstrahlen) die Bildung sekundärer Reizstoffe angeregt wird, die eine Störung der physiologischen Funktion der Erythrocytenmembran zur Folge haben, sodaß die ATP, die normalerweise an die Erythrocyten gebunden ist, freigesetzt wird.

Ähnlich wie im Tierversuch stellt der Verfasser auch bei routinemäßigen Röntgentiefenbestrahlungen an Menschen bei sieben von neun Patienten ein Absinken der ATP-Werte 3 - 5 Tage p.r. fest. Bei einzelnen Patienten gibt es kurz nach der Bestrahlung eine starke Schwankung der Werte, sodaß die Einregulierung ein komplexer Vorgang zu sein scheint. Die gleichzeitig unternommene Untersuchung der 17-Keto-steroid-Ausscheidung zeigt uncharakteristische Ergebnisse.

An Ratten untersucht H. M a a s (46) das Verhalten der Adeninnucleotide nach Ganzkörperbestrahlung. Dabei zeigt sich, daß nach Bestrahlung mit 800 r die ATP - Konzentration in verschiedenen Organen (Milz, Leber, Niere) deutlich absinkt, während die Adenosinmono- bzw. Adenosindiphosphatkonzentrationen etwas ansteigen bzw. gleichbleiben. Der Verfasser glaubt, daraus ersehen zu können, daß die Störungen der oxydativen Phosphorylierung an der Strahlenschädigung beteiligt ist, ohne vielleicht die primäre Schädigung darzustellen. Wenn die Tiere die Strahlenbelastung überstanden haben, kommt es wieder zu einer Normalisierung der Nucleotidkonzentrationen.

D u b o i s und P e t e r s e n (24) messen an Ratten und Mäusen den Gehalt von Milz und Thymus an Adenosintriphosphatase nach subletalen Dosen von Röntgenstrahlen (25 - 400 r). Die Untersuchungen zeigen, daß in diesen Organen verstärkt ATP hydrolisiert wird und zwar beginnend drei Stunden nach der Bestrahlung mit dem Maximum innerhalb der ersten 72 Stunden. Bei Dosen von 25 - 400 r ist die Aktivität der ATPase in Milz und Thymus direkt abhängig von der Strahlendosis; letale Dosen von Röntgenstrahlen verursachen eine irreversible Steigerung der ATPase - Aktivität in Milz und Thymus bei Ratten und Mäusen.

Die ATPase - Aktivität in Milz und Leber von Mäusen wird von B r e u e r und P a s c h w i t z (7) gemessen. Dabei stellen sie fest, daß nach Ganzkörperbestrahlung mit 200 - 8000 r unabhängig von der Strahlendosis erst 24 - 48 Stunden p.r. eine deutliche Steigerung der ATPase - Aktivität der Milz auftritt, während sie sich in der Leber nicht ändert. Ein bis zwei Stunden nach Bestrahlung ist noch keine Einwirkung auf die ATPase zu bemerken, sodaß die Verfasser einen direkten Einfluß der Strahlen auf die ATPase für unwahrscheinlich halten.

V e r g a (68) bestrahlt die haemopoetischen Anteile von Tibia und Fibula bei Meerschweinchen mit Dosen von 150, 300 und 600 r. Er zeigt, daß eine V e r r i n g e r u n g der ATPase-Aktivität im Knochenmark bestrahlter Tiere eintritt. Die Verringerung ist proportional der Strahlendosis und hält für einige Tage an. Nach Meinung des Autors ist der verringerte ATP - Gehalt des peripheren Blutes auf eine verringerte Phosphoferase - Aktivität der labilen Radikale des ATP zurückzuführen.

Die Schutzwirkung energiereicher Phosphate und phosphorylierter Vitamine wird von L a n g e n d o r f f und anderen (44) studiert. Während Adenosin, Adenosinmonophosphat, Pyridoxal-5-phosphat und Aneurinmonophosphat keine Schutzwirkung haben, Synkavit (synthetisches Vitamin K), Aneurindiphosphat und Lactoflavin-5-phosphat die Strahlensensibilität der bestrahlten Tiere sogar noch erhöhen, ist ATP von deutlicher Schutzwirkung: 56% überlebender Tiere gegenüber

26% bei den Kontrollen. Als maximal wirksame Dosis erweist sich 10 mg/120 - 140 g Ratte, höhere (15 mg) und niedrigere (7,5 mg) Dosen sind weniger wirkungsvoll. Augenscheinlich hat nur die energiereichste Form der Phosphate schützende Wirkung.

L a n g e n d o r f f und M e l c h i n g (43) testen Strahlenschutzstoffe an Mäusen. 5-Hydroxy-tryptophan hat einen im Ausmaß geringen Schutzeffekt, wogegen es bei zusätzlicher Gabe energiereicher Phosphate wie Pyridoxal-5-phosphat und ATP weitgehende schützende Wirkung hat: Steigerung der Überlebensrate nach 30 Tagen von 4% auf 92,5% bei Bestrahlung mit 800 r. Den gleichen Effekt (Überlebensrate von 96%) hat eine Gabe von 5-Hydroxytryptamin (5-HT). Daraus ist ersichtlich, daß die Strahlenschutzwirkung der ATP nur in den Zusammenhängen zwischen Bestrahlungseffekt und oxydativer Phosphorylierung gesehen werden kann. Offenbar wird der Aufbau von körpereigenem 5-HT durch Strahlenwirkung gehemmt, und seine Bildung aus seiner im Organismus vorhandenen Vorstufe 5-Hydroxy-tryptophan wird aus Mangel an energiereichem Pyridoxal-5-phosphat verhindert.

In weiteren Versuchen erhärten die Verfasser ihre vorherigen Ergebnisse (42). Durch kombinierte Gabe von Pyridoxal-5-phosphat, ATP und 5-Hydroxy-tryptamin, das im deutschsprachigen Schrifttum als neues Gewebshormon unter dem Namen Serotonin bekannt ist, läßt sich eine Addition der Strahlenschutzeffekte erzielen, womit die Theorie von der Bedeutung der ATP/Pyridoxal-Transphosphatase bzw. des Pyridoxal-5-phosphats als Co-Ferment der Aminosäuredecarboxylase für das strahlenbedingte Geschehen gefestigt scheint. Zur Erzielung einer maximalen Schutzwirkung ist bei Gabe von 5-HT der Zusatz von ATP erforderlich.

P a n y (57) beobachtet Phosphorylierung von Nucleotiden zu ATP in den Zellkernen der empfindlichen Gewebe der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks. Dieser Vorgang wird schon bei Bestrahlung mit nur 100 r vollständig gehemmt. -- H i l l a r p, H ö g b e r g und N i e l s e n (35) stellen fest, daß ATP im Zusammenhang mit dem Ansammeln und Anhäufen von biologisch aktiven Aminen im Nebennierenmark steht.

Menschliche Thrombocyten können eine begrenzte Menge von 5-HT aufnehmen bis zu einer gewissen Konzentration. B o r n u.a. (5) untersuchen den Gehalt der Thrombocyten an 5-HT normalerweise und nachdem sie einer hohen Konzentration von 5HT ausgesetzt wurden. Gleichzeitig kontrollieren sie den ATP-Gehalt der Thrombocyten. Dabei zeigt sich, daß die zusätzliche Aufnahme von 5-HT proportional der ATP-Konzentration ist. Darüber hinaus steht die 5-HT-Menge, die von vorneherein in den Blutplättchen vorhanden ist, auch in direkter Beziehung zum ATP-Gehalt, wenn auch hier das Verhältnis nicht so exakt ist. Dies ist nicht anders zu erwarten, da die ATP wahrscheinlich nur einer der Faktoren ist, die den Gehalt an 5-HT in den Thrombocyten des strömenden Blutes bestimmen. Da das Verhältnis von ATP- zu 5-HT-Molekülen auch nach höchstmöglicher Aufnahme von 5-HT immer noch wie 4 : 1 ist, muß angenommen werden, daß nur ein Teil der ATP das 5-HT bindet, daß die Größe dieses Teiles aber in direkter Beziehung zur Gesamtmenge des vorhandenen ATP steht.

Entsprechend dazu sind die Feststellungen von S t a c e y (64), daß bei Freisetzung oder Minderung der Haftfähigkeit von Serotin auch ein gleichzeitiger Verlust von ATP eintritt.

Ein solches Mittel, das die Bindungsfähigkeit der Thrombocyten und anderer Zellen des Körpers für Serotonin zerstört, ist das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin, eine Wechselbeziehung, die von M e l c h i n g u.a.(54) berichtet wird und die auch durch Gabe von ATP nicht beeinflußt werden kann.

In Untersuchungen an Ratten- und Kaninchenhirnmitochondrium über oxydative Phosphorylierung und die Verteilung von 5-HT stellen auch W a l a s z e k und A b o o d (69) die bindungshindernde Wirkung von Reserpin und Phenyläther fest. Ihre Versuche zeigen auch, daß im Mitochondrium enge Beziehungen zwischen dem Gehalt an phosphorylierenden Verbindungen und der Fähigkeit, 5-HT aufzunehmen, bestehen.

B o r n und H o r n y k i e w i c z (4) zeigen weiterhin, daß die Fähigkeit der Thrombocyten, Adrenalin aufzunehmen und zu speichern, von ihrem Gehalt an ATP abhängt.

Es ergibt sich also das gleiche Verhalten für Adrenalin wie für 5-HT, vielleicht also allen aktiven Aminen gegenüber.

Allerdings findet M a u r e r (50) im Tierversuch mit Kaninchen keine Schutzwirkung des ATP sondern im Gegenteil eine Verkürzung der Überlebenszeit. Er führt dies auf eine zusätzliche Belastung von Herz und Kreislauf durch die ATP zurück.

L a n g e n d o r f f (43) erklärt dazu, daß sich die Unterschiede gegenüber den Versuchen an Mäusen und Ratten vielleicht auch einfach auf die natürliche Differenz der Tierspezies zurückführen lassen, vor allem gibt es große Unterschiede im Kohlenhydratstoffwechsel.

Über beide von uns gewählten Medikamente liegen also z.T. recht stark differierende Ergebnisse vor. Dies ist natürlich weitgehend darauf zurückzuführen, daß vielfach von verschiedenen Voraussetzungen ausgegangen wurde, daß vor allem starke Unterschiede in der Reaktionsweise der verschiedenen Tierarten bestehen. Man wird also auch niemals die Ergebnisse in den Tierversuchen einfach auf den Menschen übertragen können, wie schon L a n g e n d o r f f (43, s.a. oben) darauf hinweist, daß im Kohlenhydratstoffwechsel beträchtliche Unterschiede z.B. zwischen Menschen und Kaninchen bestehen, sodaß hier etwaige Ergebnisse für die Humanmedizin kaum verwertbar erscheinen.

Auf jeden Fall sind noch keine endgültigen Ergebnisse über die von uns gewählten Schutzstoffe vorhanden, und solange noch keine Klarheit über ihre physiologisch-chemische Bedeutung für das strahlenbedingte Geschehen besteht, scheint der Versuch gerechtfertigt, den spezifischen Schutzeffekt auf einzelne Organe primär einmal nach rein morphologischen, histologisch-anatomischen Gesichtspunkten zu erproben, um dann vielleicht rückwirkend Schlüsse auf den Chemismus ziehen zu können.

IV. Versuchsanordnung und Methodik.

Zu unseren Versuchen benutzten wir weibliche Ratten einer institutseigenen, ingezüchteten Rasse. Die Tiere hatten ein Gewicht von 230 - 280 g, ihr guter Ernährungszustand ließ eine willkommene Robustheit und Widerstandskraft gegen die Bestrahlung erwarten.

Um eine Strahlenpneumonitis zu erzeugen, bestrahlten wir die Tiere mit einer Gesamtdosis von 2000 r auf den ganzen Thorax. Diese Dosis wurde auch schon von M o s s (56) verwendet und wurde von uns bewußt so gewählt, daß sie dem Großteil der Tiere ein Uberleben der akuten Strahlenbelastung erlaubte.

Zur Bestrahlung benutzten wir ein Gammatron der Siemens-Reiniger-Werke mit Co^{60} von der Radioaktivität 2000 Curie = $7,4 \times 10^{13}$ tps. Weitere Bestrahlungsdaten:

Halbwertsschicht 14,5 mm Cu
Fokushautdistanz 40 cm
Minutenleistung 200 r

Ein Filter wurde nicht verwendet. Die im Vergleich zu Röntgenstranlen kürzere Wellenlänge und daher größere Härte und Tiefenwirkung der Gammastranlen bewirkte eine homogene Strahlenbelastung der Lunge.

Die Tiere erhielten ihre 2000 r in Einzeitbestrahlung auf ein Feld, dessen Kerngebiet (d.h. das Gebiet der vollen, dichten Bestrahlung) ein Ausmaß von 3,7 x 1,7 cm hatte, die Zone des 50% - Schattens war 4,25 x 2,25 cm groß, die Grenze desjenigen Feldes, das durch Beugung noch eine geringe Strahlendosis erhielt, betrug 4,8 x 2,8 cm.

Nach Ergebnissen von B r o w n (8) und C o t t i e r (18), die mit ähnlichen Dosen bestrahlten, treten die ersten röntgenologischen Zeichen der Strahlenpneumonitis um den 20. Tag herum auf. Daher machten wir am 20., 31. und 45. Tag nach der Bestrahlung Röntgenaufnahmen des Thorax. Dazu wurden die Tiere, genauso wie zur Bestrahlung, durch subcutane Injektion von je nach Gewicht 1,4 - 1,6 cm^3 einer 20%igen Urethanlösung betäubt.

Als Nahrung stand ihnen Trockenkost (Brot, Hafer) zur

Verfügung. Wasser bekamen sie mit Ausnahme der Tiere der Gruppe 2 ad libitum.

Nach den Angaben von K a u f m a n n (41) ist gegen Mitte des 2. Monats p.r. der Höhepunkt der akuten Strahlenreaktion erreicht. Am 45. Tag wurden daher alle noch lebenden Tiere getötet, die Lunge wurde zur histologischen Untersuchung entnommen und durch Einlagerung in Formalin fixiert. Zur Anfertigung der Schnitte wurde der rechte Lungenflügel in Paraffin eingebettet, die Schnitte wurden mit Haematoxilin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Bei einem Teil wurden auch noch die Weigertsche Fibrin- und Weigertsche Elastikafärbung durchgeführt. Einer weiteren differentialdiagnostischen Klärung dienten eine Fett- und eine Perjodsäure-Leukofuscin-Färbung, die wir bei einigen wenigen Tieren vornahmen.

Die Ratten wurden in Käfigen zu je zwei bis vier Tieren gehalten. Wir teilten sie in drei Gruppen ein:

Die Gruppe 1 bestand aus 11 Kontrolltieren, die lediglich Bestrahlung erhielten.

In der Gruppe 2 befanden sich 10 Tiere. Diese Tiere erhielten vom ersten bis 45. Tag nach der Bestrahlung 25 mg Rutin/die in Form des Birutan F der Firma Merck, des Natriumsalzes eines Rutinschwefelsäureesters. Zu diesem Zwecke wurden im Trinkwasser, das jedem Käfig zu je zwei Tieren täglich zugeteilt wurde, 50 mg Birutan aufgelöst. Die tägliche Flüssigkeitsmenge war so bestimmt, daß die Tiere sie regelmäßig austranken aber auch nicht an Durst zu leiden hatten. Wir wählten diese Form der Applikation, um den Tieren ohne weiteres über längere Zeit hinweg eine gleichbleibende Dosis geben zu können. Die Dosis von 25mg/die entspricht der von C o h e n (15) mit Erfolg verwendeten Menge. Die relativ hohe Dosis konnte eine Schutzwirkung auch bei der von C l a r k und Mackey (11,12,13) angegebenen, geringen Resorption im Darm erhoffen lassen.

Die 12 Tiere der Gruppe 3 erhielten 12 Minuten vor der Bestrahlung 20 mg ATP intraperitoneal gespritzt. Wir benutzten hierzu das Triadenyl der Firma Henning, welches das Natriumsalz der Adenosintriphosphorsäure in stabilisierter Form

darstellt. Hier hielten wir uns an die von L a n g e n - d o r f f (44) in Versuchen an Ratten festgestellte günstigste Dosis von 10 mg je 120 - 140 g Ratte.

Die intraperitoneale Injektion der zwei Kubikzentimeter Lösung belastete die Tiere im Moment ziemlich stark. Vor allem gefährdete sie die Wirkung auf das Herz (nach H o l t z (36) erzeugen höhere Dosen von ATP Sinusbradycardie und AV - Block). Es trat 5 - 10 Sekunden nach der Injektion eine starke Verlangsamung der Herzaktion bis zum momentanen Herzstillstand auf, die Tiere erholten sich jedoch sehr rasch von dieser Belastung und bei keinem kam es zu einem spontanen Tod.

V. Ergebnisse.

A. Mortalität:

Von der Gruppe 1 starben insgesamt vier Tiere und zwar eines am dritten und drei am vierten Tag nach der Bestrahlung. Die Tiere der Gruppe 1 sowie der Gruppe 2, von der ein Tier am vierten Tag p.r. einging, litten in den ersten Tagen sichtlich unter der Strahlenbelastung, hockten bewegungslos in ihren Käfigen, tranken nicht usw.

Hier bestand ein deutlicher Unterschied zu den Tieren der Gruppe 3, die sich von dem Strahlentrauma viel rascher erholten und sich schon wenige Stunden nach der Bestrahlung wieder lebhaft bewegten. Kein Tier der Gruppe 3 ging in den ersten Tagen zugrunde, erst gegen Ende der Versuchszeit verendeten noch zwei der Tiere und zwar eines am 39. und eines am 41. Tag p.r. Beide Tiere hatten in den letzten Tagen ihres Lebens sichtlich unter Atemnot zu leiden.

	Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
Tage nach der Bestrahlung	1-15	16-30	31-45	1-15	16-30	31-45	1-15	16-30	31-45
Zahl der Toten	4	0	0	1	0	0	0	0	2

B. Röntgenologische Befunde:

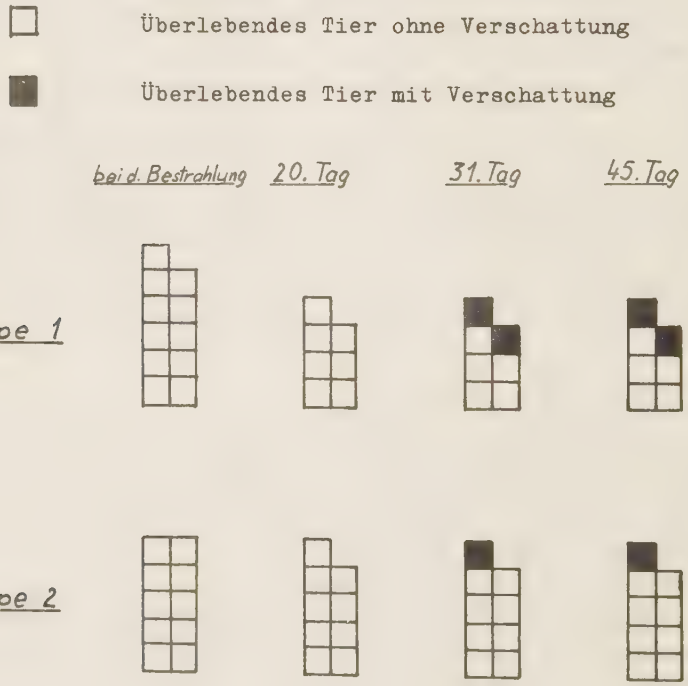
Röntgenologische Manifestationen der Strahlenschädigung waren selten. In den ersten drei Wochen hatten sich noch keinerlei röntgenologisch faßbare Resultate ergeben, bei den Kontrollaufnahmen am 20. Tag nach der Bestrahlung wies keine der Rattenlungen eine Veränderung auf.

Erst bei der zweiten Serie von Kontrollaufnahmen am 31. Tag konnten wir die ersten Verschattungen wahrnehmen. Von der Gruppe 1 waren es zwei Tiere (und zwar Nr. VIII und Nr. X), die schon am 31. Tag röntgenologische Zeichen einer

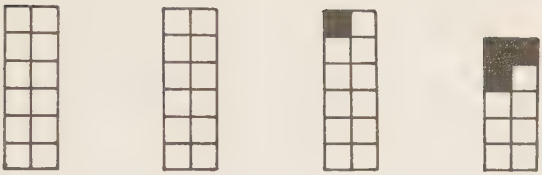
Strahlenpneumonitis aufwiesen (Abb.3 und 4). Bis zum 45. Tag kamen keine weiteren Tiere hinzu, nur diese beiden behielten ihre Verschattungen. Bei Gruppe 2 hatte das Tier Nr.VII am 31. und 45. Tag röntgenologisch faßbare Veränderungen der Lunge. Von der Gruppe 3 hatte am 32. Tag das Tier Nr.I eine homogene, milchglasartige Verschattung des rechten Oberfeldes (Abb.2). Am 45. Tag zeigten sich Schatten bei drei Tieren und zwar bei Nr.II, Nr.X und Nr.XI.

Bei allen Befunden - außer dem einen Tier der Gruppe 3 - handelte es sich jedoch nur um fleckförmige oder keilförmige Verschattungen eines Lungensegmentes. Zur völligen Verschattung eines ganzen Lungenflügels kam es nie.

Ein kleines Übersichtsbild wird diese Befunde verdeutlichen:



Gruppe 3



Aus dieser Darstellung ist der Schutz, den die ATP - Injektion den Tieren in der ersten Zeit nach der Bestrahlung gab, gut zu ersehen. Erst gegen Ende der Zeit des Versuches zeigten sich auch hier die Folgen der Strahlen, allerdings dann fast noch schlimmer und deutlicher als bei den übrigen Tieren. Aber auch bei dem einen Tier der Gruppe 3, das am 41. Tag p.r. zugrunde ging, war am 31. Tag noch kein röntgenologischer Befund vorhanden.

C. Mikroskopische Ergebnisse:

Gruppe 1

Hier fand sich bei den vier Tieren, die wenige Tage nach der Bestrahlung zugrunde gegangen waren, als auffallendes Zeichen eine starke Hyperämie der Lunge, die wahrscheinlich auf den Ausfall der neuro - vegetativen Regulation infolge der Röntgenstrahlen zurückzuführen ist (Abb. 12). Vereinzelt war es zu Blutungen in die Alveolen gekommen. Die Alveolarsepten wiesen teilweise eine durch ödematöse Aufquellung bedingte, leichte Verdickung auf. Eine entzündliche Reaktion hatte sich in der Kürze der Zeit noch nicht entwickeln können. Im Alveolarlumen hatte sich ein feines, fädiges, eiweißarmes Ödem gebildet.

Die übrigen Tiere wiesen verschieden starke Entzündungsherde auf. Vor allen Dingen zeigte sich eine entzündliche Reaktion um die Gefäße und um die Bronchien. Vier der sieben überlebenden Tiere hatten eine diffuse, interstitielle

Entzündung, auch bei den drei anderen hatten sich einzelne Entzündungsherde im Interstitium entwickelt. In diesen Gebieten war die Lunge teilweise karnifiziert (Abb.13), das Alveolarlumen war mit entzündlichem Exsudat, mit Rundzellen und mit abgeschilferten Alveolardeckzellen ausgefüllt.

Die Ausdehnung dieser Entzündungsherde war aber bei den einzelnen Tieren sehr verschieden, augenscheinlich bestehen große Unterschiede in der Widerstandskraft der einzelnen Lungen gegenüber der Bestrahlung.

Ein interstitielles Ödem, wie es K a u f m a n n (41) beschreibt, konnten wir nur bei wenigen Tieren in geringem Ausmaß feststellen. Auch die Fibrosierung des Strahlenfeldes, die ja sowieso nur eine ausgesprochene Spätfolge der Bestrahlung darstellt und sich meist erst mehrere Monate nach dem Strahlentrauma manifestiert, war nicht zu bemerken. Aus den gleichen Gründen fehlte bei unseren Tieren die sonst häufig erwähnte hyaline Membran.

Bei einem Teil der Tiere hatte sich in den Randbezirken der Lungenlappen ein Emphysem entwickelt. -- Die Pleura visceralis zeigte keine entzündliche Reaktion. Auch bei der Sektion hatten wir nirgends ein entzündliches Exsudat oder die sonst immer wieder beschriebenen Pleuraadhäsionen bemerken können.

Die Bronchiallumina waren im allgemeinen frei (Abb. 5 und 6). Nur gelegentlich war eine etwas verstärkte Schleimproduktion zu bemerken. Die Epithelien waren unverändert, jedoch zeigte sich eine ziemlich starke Variation in der Größe der einzelnen Epithelzellen, vor allem in der Größe ihrer Kerne.

An den Gefäßwänden fanden wir keine auffallenden Veränderungen. Die Entwicklung einer möglicherweise zu erwartenden Sklerose hatte in der Kürze der Zeit noch nicht statthaben können. Häufig war es allerdings zu einer Einengung des Lumens durch die perivaskulären Entzündungsherde gekommen (Abb.7).

Auffallend und in fast allen Präparaten auch der anderen Gruppen vorhanden waren große, blasige Zellen mit meist rundlich - ovalem Kern (Abb. 8), doch gab es auch Zellen, die einen völlig unregelmäßigen Kern besaßen. Oft war der Kern selbst auch ein wenig blasig (Abb. 9), das Chromatin war bisweilen verklumpt, einer oder auch mehrere Nucleoli waren sichtbar. Mitosen oder amitotische Kernteilungen konnten wir nicht bemerken, bisweilen feststellbare schein - bare Mehrkernigkeit war augenscheinlich auf ein Übereinander- liegen mehrerer Zellen im histologischen Bild zurückzuführen. Die Zellen waren meist in Haufen angeordnet, lagen teil- weise entlang den Alveolarwänden, teilweise auch frei im Lumen, ohne noch eine Beziehung zu dem sie umgebenden Gewebe zu besitzen.

Da diese Zellen einen resorptiven Charakter zu haben schienen, sowie auch an die Zellen der von C h i a r i (9) beschriebenen Cholesterin - oder Schaumzellenpneumonie oder des Morbus N i e m a n n - P i c k, einer Sphingomyelin - Pathothesaurose erinnerten, führten wir eine Fettfärbung und eine Färbung mit Perjodsäure - Leukofuscin durch. Letztere, auch Perjodsäure - Schiff (PAS) - Reaktion genannt, ist ein spezifischer Nachweis für Glykogen, Glykoproteide, Muco- polysaccharide etc. und erlaubt so eine weitgehende histo- logisch - chemische Analyse der Schaumzellen.

Beide Färbungen zeigten jedoch negative Ergebnisse. Es dürfte sich bei den erwähnten Zellen um aufgequollene, degenerierte, teilweise aus dem übrigen Zellverband gelöste Alveolardeckzellen handeln, wie sie auch schon von W a r r e n und G a t e s (70) beschrieben wurden.

Bei je zwei Tieren der einzelnen Gruppen führten wir eine Elastika - Färbung durch. Dabei fanden wir nur ganz vereinzelt Zeichen einer Zerstörung der elastischen Fasern. Verwertbare Unterschiede zwischen den Tieren der einzelnen Gruppen zeigten sich nirgends.

Gruppe 2

Die Tiere dieser Gruppe hatten im Vergleich zu denen der Gruppe 1 eine deutliche Verminderung des Ausmaßes der Strahlenschädigung. Nur bei einem einzigen Tier hatte sich eine diffuse, interstitielle Entzündung entwickelt, sonst spielten peribronchiale und perivaskuläre Affektionen die Hauptrolle. Bei fünf Tieren konnten wir einzelne, kleine Entzündungsherde im Interstitium mit Verdickung der Alveolarsepten wahrnehmen (Abb.11). Drei Tiere hatten lediglich geringfügige Rundzelleninfiltrate in der Umgebung von Gefäßen und Brochien, die aber bei Ratten auch normalerweise immer wieder vorkommen können, sodaß wir sie nicht unbedingt als Strahlenfolge bezeichnen möchten.

Leider war die Lunge des einen Tieres, das schon am vierten Tag nach der Bestrahlung zugrunde gegangen war, von den übrigen im gleichen Käfig befindlichen Tieren gleich nach seinem Tode schon soweit zerstört worden, daß wir sie nicht mehr zu einem histologischen Vergleich mit den Lungen der verendeten Tiere der Gruppe 1 heranziehen konnten. --
Bei einzelnen Tieren auch der übrigen Gruppen in Bronchien und Alveolen vorhandenes, frisches Blut war lediglich auf Aspiration zurückzuführen, die bei der Dekapitation eintrat, welche wir als für das Lungenendothelium schonlichste Todesart wählten. Ein zwischen den Blutzellen auftretendes schwärzlich - braunes Konglomerat konnte auf grund seiner extrazellulären Lage und auf grund seines prompten Verschwindens nach Behandlung des Schnittes mit alkoholischer Kalilauge als Formolpigment diagnostiziert werden.

Die Veränderungen an Brochien und Gefäßen ähnelten denen bei den Kontrolltieren, nur war der Grad der Schädigung im Durchschnitt geringer. Die Bronchien zeigten keine pathologischen Veränderungen und auch die entzündungsbedingte Einengung des Gefäßlumens war seltener als bei den Tieren der Gruppe 1.

Abgeschilferte Alveolardeckzellen waren im gleichen Ausmaß wie bei den Kontrolltieren vorhanden.

Gruppe 3

Bei dieser Gruppe waren die Strahlenschäden in ungefähr gleichem Grade vorhanden wie bei den Tieren der Gruppe 1. Bei allen Tieren hatten sich mehr oder minder ausgedehnte Herde von interstitieller Entzündung gebildet (Abb. 14, 15 und 16).

Das Tier Nr.I, das am 39. Tag verendet war, hatte eine chronische, abszedierende Entzündung fast des gesamten rechten Lungenflügels (Abb.10). Nur ein ganz geringer Teil der rechten Lunge konnte noch beatmet werden, etwa 80% waren atelektatisch und braun induriert. Die Alveolen waren mit einem hämorrhagischen Exsudat ausgefüllt und auch die Bronchien zeigten eine blutig - eitrige Entzündung. -- Allerdings wurde eine solch schwere Schädigung nur bei diesem einzigen Tier sichtbar, so daß die Vermutung naheliegt, daß es sich hierbei um die Folge einer sekundär eingetretenen, durch die schädigende Wirkung der Strahlen begünstigten Superinfektion handelt.

Am 41. Tag p.r. ging noch das Tier Nr.XII ein. Bei ihm stellten wir eine interstitielle Entzündung fest, die fast über den gesamten Lungenflügel ausgedehnt war. Die Alveolarsepten waren teilweise aufgequollen und verdickt, die -lumina waren jedoch weitgehend frei.

Die Bronchial - und Gefäßveränderungen waren die gleichen wie bei den Tieren der Gruppe 1. Sie waren um so größer, je größer das Ausmaß der Entzündung im übrigen Lungengebiet war.

Abgeschilferte Alveolarepithelien konnten wir bei allen Lungen feststellen. Sie waren also bei diesen Tieren häufiger vorhanden als bei denen der anderen Gruppen. Die Unterschiede sind jedoch so gering, daß es nicht möglich erscheint, daraus wesentliche Folgerungen zu ziehen.

Hier noch einmal die Veränderungen bei den Tieren der einzelnen Gruppen im Zusammenhang:

Gruppe 1

Nummer des Tieres	II	III	IV	V	VI	VIII	X
perivaskuläre Entzündungen	+	+	+	+	+	+	+
peribronchiale Entzündungen	+	+	+	+	+	–	+
Diffuse, interstitielle Entzündungen	–	+	+	–	–	+	+
Herdförmige interst. Entzündungen	+	–	–	+	+	–	–
Emphysem	–	+	–	+	+	+	–
abgeschilferte Alveolar-Deckzellen	–	+	+	–	+	+	+
Ausdehnung der Entzündung	+ –	+	+++	+	+	+++	++

Die in den ersten Tagen nach der Bestrahlung zugrunde gegangenen Tiere sind in dieser Tabelle nicht enthalten. Die bei ihnen gefundenen Veränderungen sind auf Seite 23 schon ausführlich beschrieben worden.

Gruppe 3

Nummer des Tieres	gest. 39. Tag I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	gest. 41. Tag XII
perivaskuläre Entzündungen		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
peribronchiale Entzündungen		−	−	+	+	−	−	−	−	−	+	+
diffuse, interstitielle Entzündungen	+ +	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	+
herdförmige, interstitielle Entzündungen		+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	−
Emphysem		+	−	−	+	−	+	+	+	+	−	−
abgeschilferte Alveolar-Deckzellen		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ausdehnung der Entzündung	+ + +	+	+	+ +	+	+	+	+	+	+	+	+ + +

Gruppe 2

Nummer des Tieres	I	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
peribronchiale Entzündungen	+	–	+	+	+	+	–	–	–
perivaskuläre Entzündungen	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diffuse, interstitielle Entzündungen	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Herdförmige interst. Entzündungen	–	+	–	+	+	+	+	–	–
Emphysem	–	–	+	–	–	–	–	–	–
abgeschilferte Alveolar-Deckzellen	+	–	–	+	+	+	+	–	–
Ausdehnung der Entzündung	++	±	±	+	+	+	±	±	±

In der letzten Reihe der Tabellen haben wir eine Übersicht über das Ausmaß der Entzündung bei den einzelnen Tieren zu geben versucht. Geringe Ausdehnung von entzündlichem Infiltrat, die nicht mit Sicherheit auf die Bestrahlung zurückzuführen war, haben wir mit ± bezeichnet (z.B.Abb.11). Deutliches Ausmaß an interstitieller Entzündung (Abb. 14,15 und 16) bekam die Bezeichnung +, noch weitergehende Schädigung mit Karnifikation eines Teils der Lunge (Abb.13) wurde durch das Symbol ++ gekennzeichnet und die selten vorkommende, noch größere Ausdehnung der Entzündung bezeichneten wir mit +++.

Wenn auch eine gewisse Zufälligkeit - bedingt durch die geringe Breite der Schnittfläche der einzelnen Präparate - nicht zu umgehen war, so ist der Vorteil der Rutin - behandelten Tiere gegenüber denen der anderen Gruppen doch unverkennbar.

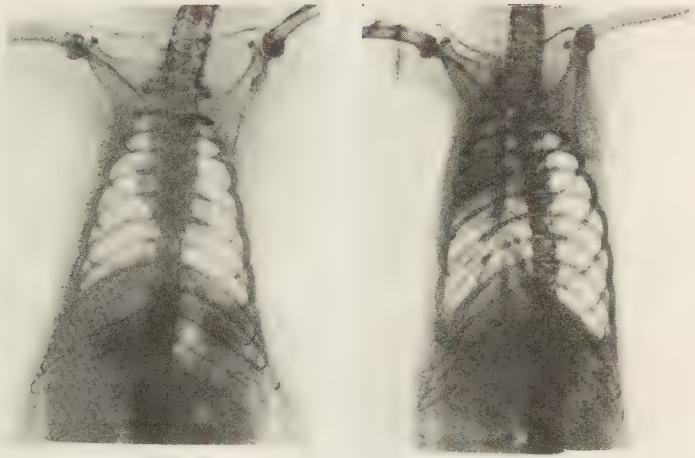
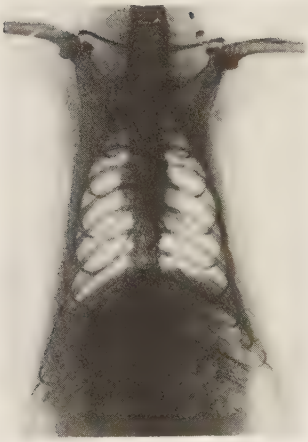


Abbildung 1
Tier Bi IX 45. Tag
Beispiel einer Lunge ohne Röntgenbefund.

Abbildung 2
Tier ATP I 32. Tag
Milchglasartige Verschattung des rechten Oberfeldes.



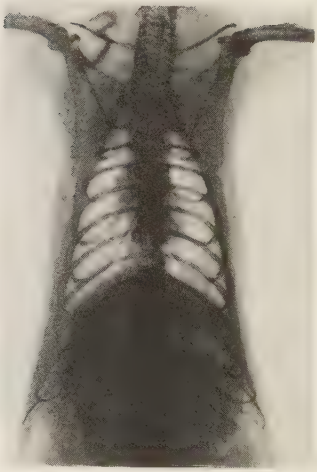


Abbildung 3
Tier Kon VIII 31. Tag

Abbildung 4
Tier Kon VIII 45. Tag

Die Abbildungen lassen drei kleine, fleckförmige Schatten im dritten Intercostalraum rechts erkennen. Die Kongruenz zwischen dem Befund am 31. und am 45. Tag ist deutlich zu sehen.

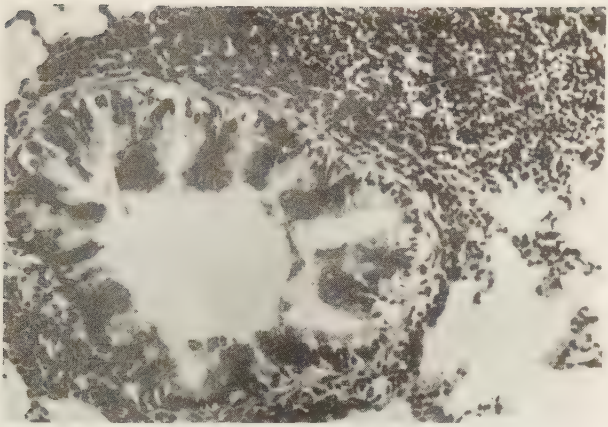


Abbildung 5
Tier ATP V 45. Tag Vergr. 100 fach+

Das Bild zeigt einen peribronchialen Entzündungsherd, wie wir ihn bei fast allen bestrahlten Tieren fanden. Bemerkenswert ist der gute Zustand der Bronchialschleimhaut, die keine Anzeichen von Degeneration aufweist.

+Die Aufnahmen mit starker Vergößerung wurden mit dem Zeiss - Photomikroskop angefertigt, die Aufnahmen in Lupenvergrößerung stammen von einem Zeiss - Ultraphot II.

Sämtliche Aufnahmen sind von Präparaten in HE - Färbung.

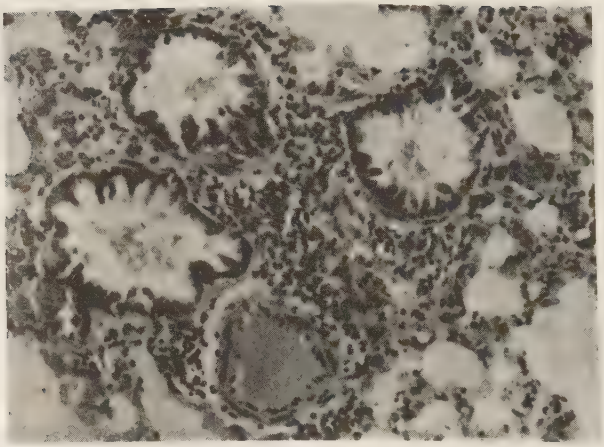


Abbildung 6
Tier ATP X 45. Tag Vergr. 100 fach

Vor allem in den Gebieten, in denen Gefäße und Bronchien unmittelbar beieinander verliefen, war immer wieder im dazwischenliegenden Gewebe eine Rundzelleninfiltration zu bemerken. Stellenweise schien es auch zu einer Wucherung des Bindegewebes gekommen zu sein, doch war diese Entwicklung augenscheinlich erst im Beginnen.

Während die Gefäße meist unverändert waren, war in den Bronchien eine starke Neigung zur übermäßigen Schleimsekretion auffallend.

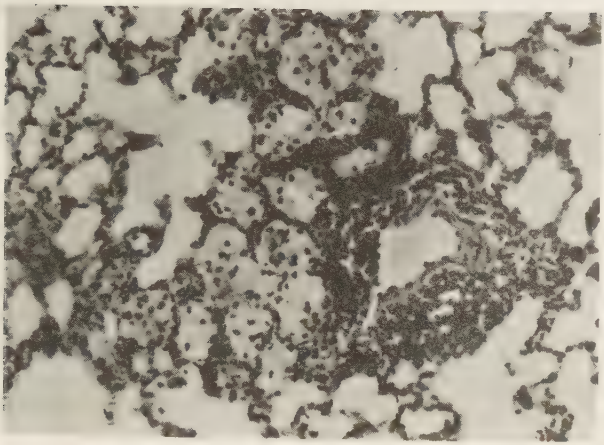


Abbildung 7
Tier Bi IX 45. Tag Vergr. 100 fach

Alle Tiere zeigten entzündliche Infiltrate um die Gefäße. Allerdings blieben Herde wie im obigen Bild bei den Tieren der Gruppe 2 oft das einzige Zeichen einer strahlenbedingten Veränderung. Die perivaskulären Herde führten teilweise zu einer Einengung des Gefäßlumens.

Vor allem in nächster Nähe der Entzündungsherde fanden sich auch immer wieder desquamierte Alveolardeckzellen.

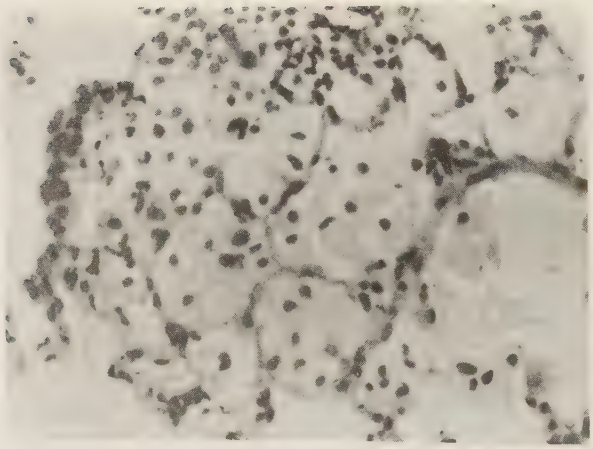


Abbildung 8
Tier Kon VII 45. Tag Vergr. 160 fach

Diese Zellen, die in fast allen Präparaten, teils in Haufen angeordnet, teils einzeln liegend, gefunden werden konnten, erinnerten uns im ersten Moment an Schaumzellen. Man sieht deutlich, daß sie im Alveolarlumen liegen, daß sie in Verbindung mit der Alveolarmemfran stehen, ja von ihr abstammen. Nur teilweise haben sie sich vom übrigen Zellverband gelöst, wobei dann an ihren Kernen meist beginnende Nekrose festgestellt werden kann.

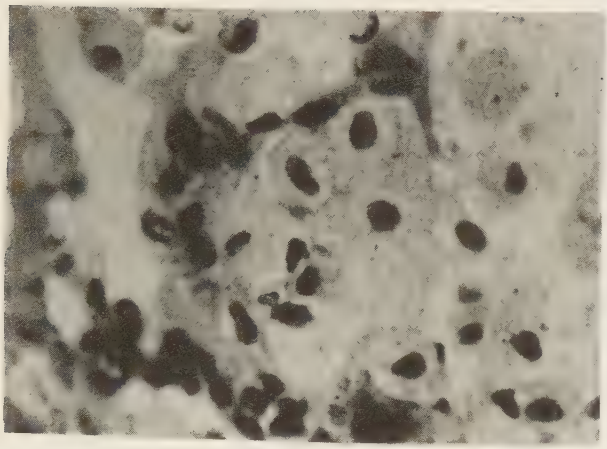


Abbildung 9
Tier Kon VII 45. Tag Vergr. 400 fach

Die stärkere Vergrößerung läßt die Form der Zellen und ihrer Kerne gut erkennen. Die Zellen sind aufgequollen, größer, runder, blasig - genauso wie ihre Kerne. Vor allem ist die Vakuolenbildung in den verschiedenen Kernen deutlich. Die Verbindung der Zellen zur Alveolarmembran ist teilweise recht gut zu sehen.

Wie unsere ergänzenden Spezialfärbungen ergaben, handelt es sich um abgeschilferte Alveolardeckzellen. Resorptive Eigenschaften scheinen sie nicht zu haben. Man kann sich gut vorstellen, daß die schädigenden Einflüsse der Strahlen, die sowohl im Plasma der einzelnen Zellen als auch im Interstitium einwirken, zu dieser Veränderung führen konnten.

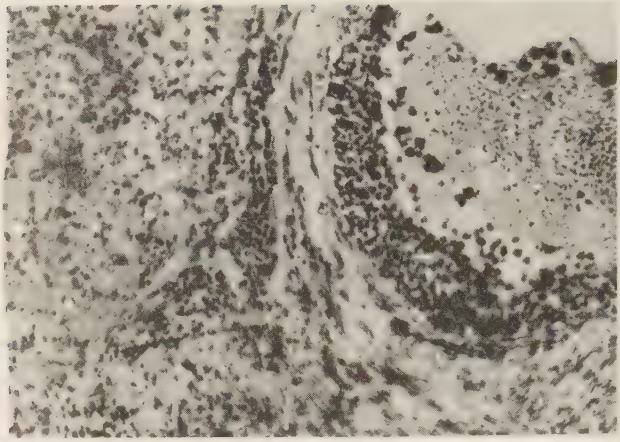


Abbildung 10
Tier ATP I 39. Tag Vergr. 100 fach

Das Tier ATP I, das am 39. Tag p.r. zugrunde ging, zeigte von sämtlichen bestrahlten Tieren mit Abstand die stärksten röntgenologischen und histologischen Veränderungen. Als einzigem Tier kam es bei ihm zu einer Verschattung eines ganzen Oberfeldes. Im histologischen Bild ergab sich, daß fast der gesamte rechte Lungenflügel atelektatisch und karnifiziert war. Das Interstitium war mit hämorrhagischem Exsudat ausgefüllt. Nekrotisierende Entzündung der Bronchialepithelien bestand genauso wie entzündliche Infiltration der Gefäßwände.

Hier dürfte eine Superinfektion des strahlengeschädigten Gewebes als zusätzliche Komplikation hinzugekommen sein.

Abbildung 11
Tier Bi VIII 45. Tag Vergr. 5,2 fach

Dieses Bild soll als Beispiel einer weitgehend "normalen" Lunge dienen. Nur vereinzelt sind geringfügige perivaskuläre Herde zu sehen, die aber wegen ihrer geringen Ausdehnung nicht unbedingt als Strahlenfolge angesehen werden können. Ganz unbedeutend sind die wenigen kleinen Herde, die an einigen Stellen im Interstitium der peripheren Lungengebiete sichtbar sind.

Das gleiche geringe Ausmaß an Schädigung konnten wir noch bei vier weiteren Tieren der Birutan - Gruppe wahrnehmen.

Abbildung 12
Tier Kon IX 3. Tag Vergr. 5,2 fach

Das Kontrolltier Nr. IX verendete am 3. Tag nach der Bestrahlung, ohne sich vom akuten Strahlentrauma erholt zu haben. Da dieser frühe Tod wohl mehr auf eine Belastung des Gesamtorganismus als auf eine schwere, lokale Schädigung zurückzuführen ist, konnte keine starke Reaktion der Lunge erwartet werden. Dennoch ist die akute, reaktive Hyperämie und die als erste Antwort auftretende Exsudation ins Interstitium und in die Alveolen auf unserer Aufnahme gut zu erkennen.

Die übrigen Tiere, die in den ersten Tagen p.r. zugrunde gegangen waren, zeigten völlig identische Befunde.

Abbildung 13
Tier Kon X 45. Tag Vergr. 5,2 fach

Bei diesem Tier hat sich bis zum 45. Tag schon eine deutliche interstitielle Entzündung entwickelt. Etwa die Hälft des rechten Lungenflügels ist von dieser Entzündung befallen. Teilweise ist das Lungengewebe karnifiziert, die Alveolen sind zum Teil atelektatisch. Aber die Tatsache, daß im entzündeten Gebiet noch viele Alveolen frei sind, zeugt davon, daß die Entzündung sich vor allem im Interstitium abspielt, nur vereinzelt ist das Alveolarlumen durch ein entzündliches Exsudat ausgefüllt.

Der Befund dieser Lunge kann als beispielhaft für die Mehrzahl der Kontrolltiere gelten, bei denen sämtliche Befunde ziemlich exakt um diesen Mittelwert schwanken.

Abb.14

Abb.15

Abb.16

Abbildung 14
Tier ATP VI 45. Tag Vergr. 5,2 fach
Abbildung 15
Tier ATP XI 45. Tag Vergr. 5,2 fach
Abbildung 16
Tier ATP IV 45. Tag Vergr. 7,6 fach

Die letzten drei Bilder zeigen gleichartige Veränderungen, wie sie für die Lungen der Tiere der Gruppe 3 typisch waren. Neben den perivaskulären und peribronchialen Entzündungen, die bei sämtlichen Tieren zu sehen waren, haben sich besonders in der Peripherie der Lungen Herde von interstitieller Entzündung entwickelt. Das Alveolarlumen ist aber fast immer frei geblieben - im Gegensatz zu den Befunden bei den Tieren der Gruppe 1, bei denen meist auch eine Exsudation ins Alveolarlumen festzustellen war.

VI, Besprechung der Ergebnisse.

Beide von uns zu unseren Versuchen gewählten Mittel wurden bisher bezüglich ihrer Strahlenschutzwirkung auf die Lunge noch nicht untersucht. Dennoch konnten auf Grund der bisherigen Funde bestimmte Ergebnisse erwartet werden. Wirklich wurden auch eine Reihe von Vermutungen, die man von vorneherein bezüglich des Resultates der Arbeit haben konnte, vollauf bestätigt.

Wenn die geringe Zahl der uns zur Verfügung stehenden Tiere auch keine statistische Auswertung der Ergebnisse zuläßt, so sind doch die Unterschiede, die sich in unserem kleinen Kreis von Versuchstieren ergaben, zu deutlich, als daß sie mit einer natürlichen Streuungsbreite erklärt werden könnten. Vor allem ist es bei den Tieren der Gruppe 2 in keinem Fall zu einem solchen Ausmaß an Entzündungen gekommen, wie sie bei den anderen Gruppen doch immer wieder eintrat.

Große Meinungsverschiedenheiten herrschen heutzutage immer noch über die Bedeutung des Rutin für das Stoffwechselgeschehen des menschlichen Organismus. Eine Reihe von Forschern wie z.B. W o l f und C l a r k (75; 11, 12, 13) bezweifeln den Vitamincharakter der Flavonoide, ja sprechen ihnen zum Teil sogar jeden Einfluß auf den Organismus ab. Einigen Untersuchungsergebnissen zufolge soll der Organismus unfähig sein, die Flavonoide aus dem Magen - Darm - Trakt zu resorbieren. Aber wenn es bisher auch nicht gelungen ist, eine P - Avitaminose zu erzeugen, so scheinen doch eine Reihe von therapeutischen Erfolgen für eine spezifische Wirkung des "Vitamin P" zu sprechen. Rutin ist wahrscheinlich nicht nur ein einfaches, pflanzliches Pharmakon mit eng umschriebenem Indikationsgebiet; es greift, vielleicht als Redoxkatalysator, in den Stoffwechsel wohl a l l e r Zellen ein, ist für sie lebensnotwendig und erfüllt so die Funktion, die den Vitaminen nach Definition zukommt.

Vielleicht ist es an dieser Stelle einmal notwendig,

auf das Rutin und seine Beziehungen zum"Vitamin P" näher einzugehen. Rutin wurde schon 1842 aus der Gartenraute (Ruta graveolens) isoliert, galt aber hundert Jahre lang als pharmakologisch uninteressant, bis man nach dem Fund des Citrin durch S z e n t - G y ö r g y i durch die Ähnlichkeit der Formel, die Rutin mit verschiedenen Komponenten des Citrin ausweist, wieder auf es aufmerksam wurde. Rutin ist zwar im Citrin nicht enthalten, gehört also eigentlich zum Vitamin P, wie es von S z e n t - G y ö r g y i definiert wurde, es hat sich aber herausgestellt, daß es im Hinblick auf die Kapillarichtung und auf einige andere Wirkungen, die dem Vitamin P zugeschrieben werden, als wertvollstes Flavonoid angesehen werden kann. Rutin ist vielleicht noch nicht das Vitamin selbst, es scheint aber seine volle Wirksamkeit ausüben zu können, wir haben daher in unserer Arbeit die Begriffe " Vitamin P " und " Rutin " vielfach gleichgesetzt.

Seine Bedeutung zeigt sich in unserer Arbeit durch die signifikanten Unterschiede zwischen Rutin - behandelten Tieren und unbehandelten Kontrollen. Der Grad und die Ausbreitung der Entzündung sind deutlich geringer, obwohl wir sogar die nach Literaturangaben ungünstigere orale Gabe des Schutzmittels angewendet haben.

Das Eingreifen des Rutin in das strahlenbedingte Geschehen ist wohl nicht zu leugnen, strittig bleibt aber die Frage, auf grund welcher Mechanismen die Schutzwirkung zu erklären ist, d.h. wie und wo das Rutin in das Stoffwechselgeschehen nach der Bestrahlung eingreift.

Eine hauptsächliche Wirkung, die dem Vitamin P zugeschrieben wird, ist seine Permeabilitätsminderung an den Kapillarwänden. Vielfach wird behauptet, daß die Bestrahlung eine Erweiterung der Poren der Kapillarwände bewirkt. Dadurch tritt Plasma aus den geschädigten Kapillaren aus (C o t t i e r, K a r l i n, K a u f m a n n (18,40,41)).

Wenn das Rutin hier durch seine Abdichtung der Membranen eingreifen würde, könnte das von obigen Autoren erwähnte interstitielle Ödem verhindert werden, und zumindets e i n e Komponente der Strahlenschädigung würde wegfallen.-- Unsere Versuche ergaben jedoch in dieser Hinsicht keine verwertbaren histologischen Unterschiede zwischen Rutin - behandelten Tieren und unbehandelten Kontrollen, auch zeigte sich im Verhalten unmittelbar nach der Bestrahlung und in der primären Mortalität keine große Differenz, so daß für diese direkte Wirkung des Rutins in unserer Arbeit wenig Anhalt besteht.

Eine andere Möglichkeit, die deutliche Entzündungsverminderung bei den Rutin - Tieren gegenüber den Kontrollen zu erklären, ist eine indirekte, über die Nebennierenrinde gehende Wirkung. Auf die Zusammenhänge zwischen den Hormonen der NNR und den Flavonoiden wurde schon an anderer Stelle der Arbeit hingewiesen (s.S. 9 und 10): Flavonoide können sowohl die NNR gegen akute Stress - Belastungen schützen als auch bei Fehlen der Nebenniere Corticoid - ähnliche Wirkungen aufweisen (S o k o l o f f (61)). So können sie primär durch Schutz der Nebenniere und sekundär durch die antiphlogistische Wirkung der Rindenhormone günstig auf den Ablauf der strahlenbedingten Entzündung einwirken.

Nach unseren Versuchen zu schließen, scheint diese zweite Möglichkeit den Hauptteil an der Schutzwirkung auszumachen. Möglicherweise hat jedoch die lokale Kapillarmembranabdichtung auch ihren Einfluß ausgeübt, so daß das Ergebnis eine Addition dieser beiden Komponenten darstellt.

Die Schutzwirkung der ATP läßt sich ziemlich gut aus ihrer für den Gesamtorganismus wesentlichen Funktion als Gewebshormon einerseits und aus der Kenntnis der strahlenbedingten Veränderungen im Organismus andererseits ableiten. Die physiologischen Funktionen der ATP sind weitgehend aufgeklärt, sie wurden in unserer Arbeit

an anderer Stelle schon kurz erwähnt (s.S.12). Weiterhin scheint festzustehen, daß der ATP - Spiegel des Vollblutes in den ersten Tagen nach der Bestrahlung absinkt, wenn auch über die Ursachen dieses Absinkens noch geteilte Meinungen bestehen.

Wie es sich in unseren Versuchen bei den Tieren der Gruppen 1 und 2 zeigte, besteht am 3. - 5. Tag nach der Bestrahlung die größte, akute Lebensgefahr. Fünf Tiere dieser Gruppen - das sind 25% - gingen in diesen Tagen zugrunde. Der Zeitpunkt deckt sich genau mit den Angaben M a u r e r s (48,49,50), der für den 3.-5. Tag p.r. die größte Erniedrigung des ATP - Spiegels festgestellt hat. Daß hier die therapeutische Gabe von ATP entscheidende Bedeutung haben kann, liegt auf der Hand. Und wirklich waren die Tiere unserer Gruppe 3 in den oben angegebenen Tagen auch gegen die Strahlenfolgen geschützt, was sich durch ihre Lebhaftigkeit und vor allem dadurch zeigte, daß keines ad exitum kam.

Welche Ausfallserscheinungen im einzelnen zu der Lebensbedrohung führen, ist nicht ganz klar. ATP kann naturgemäß nicht gegen alle Gefahren schützen, aber vielleicht doch einigen gegenüber wirksam sein. Von L a n g e n d o r f f (42,43) ist auf den Ausfall der Bildung lebenswichtiger Amine durch den Mangel an energiereichem Phosphat hingewiesen worden. Der Aufbau des Serotonins (5-Hydroxy-tryptamin) aus der Aminosäure Tryptophan über 5-Hydroxy-tryptophan ist verhindert, was bei der in neuester Zeit erforschten Bedeutung des Serotonins (neurovegetative Regulationen: Blutungszeitverkürzung durch Gefäßkontraktion, Beeinflussung der intrarenalen Vasomotorik, evt. Störung des Serotoninstoffwechsels als Ursache der essentiellen Hypertonie ?) nicht ohne Folgen bleiben kann.

Vielleicht läßt sich sogar durch die dem Serotonin zugeschriebenen Einflüsse auf die Vasomotorik ein Teil der Schutzwirkung der ATP gegen das akute Strahlentrauma erklären: Bei den frühzeitig verendeten Tieren der übrigen

Gruppen hatten wir gerade einen Ausfall der neurovegetativen Regulation als unmittelbare Strahlenfolge feststellen können.

Über weitere Zusammenhänge zwischen ATP und Serotonin wurde schon auf den Seiten 15 und 16 berichtet. Gleichzeitig gingen wir auf das Verhalten und die Bedeutung der ATP anderen aktiven Aminen gegenüber ein, deren Ausfall oder zumindest Reduzierung natürlich auch eine Belastung des Organismus darstellt.

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Schutzwirkung der ATP vor allem in Regulierung des Eiweißstoffwechsels besteht, scheint nach den Ergebnissen unserer Versuche größer als irgendein Einfluß auf die endokrinen Drüsen.

Eine Entzündungsverminderung wäre nur über eine mögliche Einwirkung der ATP auf das NNR - Hypophysen - System (M a u r e r (49)) wahrscheinlich gewesen, wenn die ATP, ähnlich wie es das Rutin zu tun scheint, durch Ausnutzen der entzündungshemmenden Wirkung der Corticoide einen Schutz der Lunge bewirkt hätte. Da jedoch die Ausbreitung der Entzündung bei den ATP - Tieren praktisch genau so groß war wie bei den Kontrollen, erscheint uns ein günstiger, d.h. Corticoid - Produktion fördernder Einfluß unwahrscheinlich.

Daraus erfolgt auch die Begründung der Befunde bei den Tieren der Gruppe 3. Die ATP - Gabe gewährte ihnen zwar durch Aufrechterhaltung einiger lebenswichtiger Schritte im Eiweißstoffwechsel einen momentanen Schutz, eine eigentliche Entzündungshemmung und ein Schutz der Lungenepithelien trat jedoch nicht ein, sodaß die histologischen Untersuchungen keine im Vergleich zu den Kontrollen positiven Ergebnisse zeigen konnten. Ein umfassender Schutz der Epithelien durch ATP - Injektion ist bisher auch noch nie beobachtet worden.

Allerdings ist sowohl bei diesen als auch bei den Ergebnissen mit Rutin als Schutzstoff zu berücksichtigen, daß Untersuchungen der Präparate bezüglich ihres Strahlenschutzes der Lunge nicht vorlagen, sodaß bei der Bestimmung der Dosis

von Ermittlungen im Strahlenschutz anderer Organe ausgegangen werden mußte. Wir haben bei unseren Versuchen vorausgesetzt, daß die Dosis, die sich bei Ganzkörperbestrahlung oder bei Bestrahlung anderer Organe als günstig erwies, den gleichen positiven Effekt auch im Strahlenschutz der Lunge aufzuweisen hätte, was natürlich nur mit einer gewissen Einschränkung angenommen werden kann.

VII Zusammenfassung:

An Laboratoriumsratten wird die Strahlenreaktion der Lunge beobachtet, nachdem die Tiere 2000 r Kobalt - Gamma - Strahlen in Einzeitbestrahlung auf den gesamten Thorax erhalten haben.

Dabei ergibt sich, daß ein großer Teil der Tiere der akuten Strahlenbelastung nicht gewachsen ist und wenige Tage nach der Bestrahlung zugrunde geht. Bei den Überlebenden zeigen sich am 31. Tag p.r. erste röntgenologisch faßbare Reaktionen in Form von fleckförmigen Verschattungen.

Am 45. Tag nach der Bestrahlung werden alle noch lebenden Tiere getötet, von ihren Lungen werden Präparate für die histologische Untersuchung angefertigt. Im histologischen Bild zeigen sich innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite Reaktionen im Sinne einer perivaskulären, peribronchialen und herdförmigen, interstitiellen Entzündung. Gelegentlich ist es zu einer Karnifikation des entzündeten Lungengewebes gekommen.

Nach den von C o t t i e r (19) angegebenen Richtlinien für einen medikamentösen Strahlenschutz der Lunge wird von uns das Rutin in bezug auf seinen Schutz der Lunge erprobt. Die Rutin - behandelten Tiere zeigen eine geringere Mortalität und weniger röntgenologische Veränderungen als die unbehandelten Kontrollen. In den histologischen Präparaten wird deutlich, daß sich die entzündliche Reaktion weitgehend auf Infiltration des perivaskulären und peribronchialen Gewebes beschränkt, während die interstitielle Entzündung der peripheren Lungenanteile merklich zurücktritt.

Weiterhin wird die Adenosintriphosphorsäure auf ihren Schutzeffekt auf bestrahltes Lungengewebe untersucht. Dabei ergibt sich eine primäre Mortalität von 0% bei den ATP - Tieren gegenüber 10% bei den Rutin - Tieren und 36% bei den Kontrollen. Die röntgenologischen Zeichen ab dem 30. Tag sind gleichartig denen bei den Kontrollen, desgleichen sind die histologischen Befunde am 45. Tag nicht wesentlich anders

als bei den Kontrollen.

Aus diesen Ergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Rutin übt einen deutlichen Schutz auf bestrahltes Lungengewebe aus, einerseits durch lokalen Schutz der Zellmembranen sowie andererseits durch eine schützende Wirkung auf die Nebennierenrinde.

2. ATP vermag zwar durch regulatives Eingreifen in bestimmte Vorgänge des Eiweißstoffwechsels gewissen Schutz gegen akute Strahlenbelastung zu geben, ein Anhalt für einen unmittelbaren Schutz der bestrahlten Zellen und Gewebe konnte von uns jedoch nicht gefunden werden.

Eine ausführliche Übersicht über die bisherigen Erfahrungen über Strahlenpneumonitis bei Menschen und Tieren sowie über die Ergebnisse von früheren Untersuchungen mit Rutin und Adenosintriphosphorsäure als Schutzstoffen ist der Arbeit vorangestellt. Die Problematik der Strahlenpneumonitis und ihrer medikamentösen Behandlung bzw. Verhütung wird in diesem Zusammenhang erörtert.

Am Schluß meiner Ausführungen ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. H a r t w e g für die Überweisung des Themas, für die freundliche Übernahme des Referates und für viele gute Ratschläge meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1.Aarons I.,Sokoloff B. und Eddy W.H.: Bio - Flavonoids in Radiation Injury
Brit.J.Radiol. 27 (1954):642

2.Baudisch E.: Zu den Strahlenreaktionen der Lungen und Pleura bei Brustkrebspatienten
Strahlentherapie 114 (1961):135

3.Bauer R.: Zur Kenntnis der Strahlenschädigung der menschlichen Lunge.
Strahlentherapie 64 (1939):249

4.Born G.V.R. und Hornykiewicz O.: The proportionality between the uptake of adrenaline by blood platelets and their content of adenosintriphosphate.
J.Physiol. 136 (1957):30P

5.Born G.V.R.,Ingram G.I. und Stacey R.S.: The proportionality between the amounts of 5-HT and adenosintriphosphate in platelets.
J.Physiol. 135 (1957):63P

6.Born G.V.R.: The breakdown of adenosintriphosphate in blood platelets during clotting.
J.Physiol. 133 (1956):61P

7.Breuer H.und Paschwitz R.: Das Verhalten der Adenosintriphosphatase in der Milz und Leber totalbestrahlter Mäuse.
Strahlentherapie 108 (1959):93

8.Brown R.F.: Effect of Cortisone on the radiation pneumonitis of the rat lung.
Am.J.Roentgenol. 75 (1956):706

9.Chiari H.: Über chronische abszedierende Schaumzellenpneumonie.
Langenb.Arch.Klin.Chir. 268 (1951):12

10.Chu F.C.H.,Nickson J.J. und Uzel A.R.: The effect of ACTH and Cortisone on radiation pneumonitis.
Am.J.Roentgenol. 75 (1956):530

11.Clark W.G.u. Machey E.M.: Effect of Flavonoid (Vitamin-P-like) substances on histamine toxicity, anaphylactic shock, histamine - enchanced capillary permeability to dye, and bleeding time: with data of the toxicity of flavonoids.
J.Allergy 21 (1950):133

12.Clark W.G.u. Mackey E.M.: The absorption and excretion of Rutin and related flavonoid substances.
J.Am.Med.Ass. 143 (1950):1411

13.Clark W.G.: Physiology and metabolism of flavonoid pigments ("Vitamin P").
Am.J.Physiol. 159 (1949):564

14.Clark W.G.,Uncapher R.P. und Jordan M.L.: Effect of flavonoids on mortality from total body irradiation.
Science 108 (1948):629

15.Cohen A. u. Cohen L.: Experimental evaluation of systematic medication (cysteamine, menadione,flavonoids and corticoids) modifying reaction to radiotherapy.
Brit.J.Radiol. 32 (1959):18

16.Cohen A. u. Cohen L.: Experimental radiotherapy of abdominal cancer. II.Effect of a flavonoid (Rutin) on radiation reaction.
Brit.J.Radiol. 25 (1952):601

17.Cossgriff S.W. und Kligerman L.W.: Use of ACTH and Cortisone in the treatment of post irradiation pulmonary reaction.
Radiology 57 (1951):536

18.Cottier H.: Wirkung einer langdauernden Gabe von Cortison und antibiotischen Mitteln auf röntgenbestrahltes Lungengewebe der Ratte.
Strahlentherapie 103 (1957):77

19.Cottier H.: Über die unterschiedliche Schädigung des Lungengewebes durch therapeutische Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 100 (1956):385

20.Dauer M. u. Coon J.M.: Failure of Rutin and related flavonoids to influence mortality following acute whole body x - irradiation. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 79(1952):702

21.Desjardins A.U.: Azione dei raggi Roentgen e de radio sul cuore e sui pulmoni. Arch.Radiol. 9 (1934):1119

22.Desjardins A.U.: Reaction of the pleura and lungs to Roentgen rays. Am.J.Radiol. 16 (1926):444

23.Downs R.F.: Lung changes subsequent to irradiatic in cancer of the breast. Am.J.Roentgenol. 36 (1936):61

24.Dubois K.P. und Petersen R.F.: Adenosintriphosphatase and 5 - nucleotidase activity of haematopoetic tissues of irradiated animals. Am.J.Physiol. 176 (1954):282

25.Engelstad R.B.: Experimental investigations of lung changes following Roentgen radiation. Acta Radiol. 14 (1933):655

26.Evans V.A. und Leucutia T.: Intrathoracic changes induced by heavy radiation. Am.J.Roentgenol. 13 (1925):203

27.Field J.P. und Rekers P.E.: Studies of the effect of flavonoids on Roentgen irradiation disease. I. Protective influence of Rutin in irradiated dogs. Am.J.M.Sc. 218 (1949):1

28.Floyd F. und Harris D.J.: The effect of heparinisation on experimental post - irradiation tissue changes in the lung. Am.J.Roentgenol. 50 (1943):1

29.Freid J.R. und Goldberg H,: Post - irradiation changes in the lungs and thorax. A clinical, roentgenological and pathological study. Am.J.Roentgenol. 43 (1940):877

30.Griffith J.Q.,Anthony E., Pendergrass E.P. und Perryman R.: Effects of Rutin on recovery time from radiation injury in rats. Pros.Soc.Exp.Biol.Med. 64(1947):332

31.Groover T.A.,Christia A.C. und Merrit E.A.: Intrathoracic changes following Roentgen treatment of breastcarcinoma. Am.J.Roentgenol. 10 (1923):474

32.Haley J. u. Mann S.: Inability of flavonoids to modify Roentgen ray irradiation mortality in guinea pigs. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 81(1952):665

33.Hartweg H.: Die Wirkung von Rutin auf den Ablauf der Strahlenreaktion am Knochenmark. Strahlentherapie 102 (1957):305

34.Hartweg H.: Das Verhalten des peripheren Blutbildes nach Schutzstoffgaben und nachfolgender Bestrahlung. Strahlentherapie 102 (1957):311

35.Hillarp N.Ä.,Högberg B. und Nielsen B.: Adenosintriphosphate in the adrenal medulla of the cow. Nature 176 (1955):1032

36.Holtz P. in "Fermente, Hormone, Vitamine" Georg Thieme Verlag Stuttgart Band II (1960):783

37.Hsieh C.K.u. Kimm H.T.: Changes in the lung and pleura following irradiation of extrathoracic Tumors. Am.J.Roentgenol. 37 (1937):802

38.Jakobson V.R.: The deleterious effects of deep Roentgen irradiation on lung structure and function. Am.J.Roentgenol. 44 (1940):235

39.Jessen F. und Rzewuski A.: Zur Technik der Behandlung intrathorakaler Leiden mit Röntgenstr. Fortschr.a.d.Geb.d.Röntgenstr. 14 (1909):422

40.Karlin M.I. und Mogilnitzky B.N.: Zur Frage nach der Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Lunge und das Herz. Frankf.Ztschr.Path. 43 (1932):434

41.Kaufmann E.: in "Lehrbuch der Speziellen Path. Anatomie" Walter de Gruyter Berli Band II (1960):1682

42.Langendorff H., Melching H.J. und Rösler H.: Über den Anteil des Adenylsäuresystems und des Pyridoxal - 5 - phosphates am Strahlenschutzeffek des Serotonins. Strahlentherapie 113 (1960):603

43.Langendorff H. und Melching H.J.: Untersuchung über den Wirkungsmechanismus des 5-Hydroxy-tryptam im Strahlenschutzversuch. Strahlentherapie 110 (1959):505

44.Langendorff H.,Koch U. und Hagen R.: Der Einfluß energiereicher Phosphate und phosphorylierter Vitamine auf die Strahlenempfindlichkeit von Ratte und Maus. Strahlentherapie 99 (1956):375

45.Lüdin M. und Werthemann A.: Lungenveränderungen nach experimenteller Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 38 (1930):684

46.Maass H.: Das Verhalten der Adeninnucleotide nach Ganzkörperbestrahlung von Ratten. Strahlentherapie 112 (1960):79

47.Macht S.H. und Perlberg H.: Use of anticoagulant (Dicumarol) in preventing post - irradiation tissue changes in the human lung. Am.J.Roentgenol. 63 (1950):335

48.MacIntosh H.C.: Changes in the lungs and pleura following Roentgen treatment of cancer of the breast by intensive fractionnal method. Radiology 23 (1934):558

49.Maurer H. u. Mense G.: Die 17-Keto-steroid-ausscheidung im Urin nach hochdosierter Röntgenganzbestrahlung von Kaninchenböcken unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der ATP. Strahlentherapie 96 (1955):86

50.Maurer H.J.: Zur Frage des Strahlenschutzes durch i.v.-Gaben von ATP. Strahlentherapie 96 (1955):625

51.Maurer H.J. und Pfeffer K.H.: Veränderungen der Adenosintriphosphorsäure im Blut und der 17-Keto-steroid-ausscheidung im Urin im Verlauf von Röntgentiefenbestrahlungen. Strahlentherapie 92 (1953):19

52.Maurer H.J.: Über die Wirkung ionisierender Strahlen. Beitrag zur Klärung biochemischer Vorgänge nach Röntgen.-tiefenbestrahlungen. Klin.Wochenschr. 32 (1954):37

53.Maurer H.J. und Pfeffer K.H.: Das Verhalten der Adenosintriphosphorsäure (ATP) und der 17-Ketosteroide nach Röntgenganzbestrahlung bei Kaninchenböcken. Klin.Wochenschr. 31 (1953):902

54.Melching H.J., Langendorff M. und Ladner H.A.: Über die Abhängigkeit der Strahlenschutzwirksamkeit des 5-Hydroxytryptamins von Konzentration und Zeitfaktor. Naturwissenschaften 45 (1958):545

55.Menkin V.: "Dynamics of inflammation." MacMillan New York (1940)
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 77(1951):592

56.Moss W.T.,Haddy F.J. und Sweany S.K.: Some factors altering the severity of acute radiation pneumonitis. Variation with Cortisone, Heparin and Antibiotics.
Radiology 75 (1960):50

57.Pany J.: Zur Biochemie strahlenbedingter Primärschäden der Zelle.
Wiener Klin.Wochenschr. 72 (1960):68

58.Ranseyer M.: Deux cas de fibrose pulmonaire due à un traîtement radiothérapique d'un carcinom du sein.
Radiol.Clin.Basel 17 (1948):53

59.Rubin P.,Andrews R., Paton R. u. Flick A.: Response of radiation pneumonitis to adrenocorticoics.
Am.J.Roentgenol. 79 (1958):453

60.Selye H.: Le syndrome général d'adaption et les maladies de l'adaption.
Annul.de l'Endocrinol. 7 (1946):5

61.Sokoloff B. und Eddy W.H. in "capillary fragility and stressor
Monograph Nr.3 (1952)

62.Sokoloff B.,Eddy W.H. und Redd J.B.: The biological activity of a flavonoid ("Vitamin P") compound.
J.Clin.Invest. 30 (1951):385

63.Sokoloff B.,Redd J.B. und Dutcher R.: Vitamin P - protection against radiation.
Science 112 (1950):112

64.Stacey R.S. in "5-Hydroxy-tryptamin"
G.P.Lewis Pergamon London (1958)

65.Stich R. u. Bauer K.H.: in "Lehrbuch der Chirurgie"
Springer Verlag (1958)

66.Stone D.J., Schwartz M.J. und Green R.A.: Fatal pulmonary insufficiency due to radiation effect on the lung.
Am.J.Med. 21 (1956):211

67.Uehlinger E. und Schach G.: in "Röntgendiagnostik" Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957)

68.Verga V. und D'Onofrio F.: Gazz.int.med.chir. 62 (1957):3538

69.Walaszek E. und Abood L.G.: Fixation of 5-HT by brain mitochondria. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 101 (1959):37

70.Warren S. u. Gates O.: Radiation pneumonitis. Experimental and pathological observations. Arch.Path. 30 (1940):440

71.Warren S. und Spencer J.: Radiation reaction in the lung. Am.J.Roentgenol. 43 (1940):682

72.Widmann B.P.: Irradiation pulmonary fibrosis. Am.J.Roentgenol. 47 (1942):24

73.Wild L.: Veränderungen der Lunge nach Röntgenbestrahlung. Dissertation Zürich (1938)

74.Wohlauer F.: Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Lungengewebe. Deutsche Med.Wochenschr. (1909):1704

75.Wolf H. in "Physiologische Medizin" Springer Verlag (1957) Band II Seite 805

Lebenslauf

Am 31.1.1939 wurde ich, Hans Dieter Lemanczyk, als Sohn des Arztes Dr. med. Amand Lemanczyk und seiner Ehefrau Dr. med. Cäcilie, geb. Schmitt in Dillingen/Saar geboren. Dort verbrachte ich auch die ersten Jahre meines Lebens, bis unsere Familie nach Kriegsende das Saargebiet verließ und mein Vater im April 1947 in Bisingen/Hohenz. eine neue Praxis gründete.

Von hier aus besuchte ich ab September 1948 das Staatl. Gymnasium in Hechingen/Hohenz., an welchem ich am 15. März 1957 meine Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Mit dem Studium der Medizin begann ich zunächst in Tübingen, wo ich für die ersten drei Semester blieb. Dann wechselte ich an die Universität Heidelberg und bestand dort am 27. Juli 1959 meine ärztliche Vorprüfung.

Das sechste und siebte Semester verbrachte ich in München, studierte während meines achten Semesters in Wien und kehrte zum Beginn des Sommersemesters 1961 an die Universität Tübingen zurück. Hier legte ich im Herbst 1962 mein Staatsexamen mit Erfolg ab.

Gesamtherstellung: Paul Jllg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart, Olgastraße 66